

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

§

202012
Bogotá, D.C., 22 de octubre de 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058648- -00004-0000

Fecha: 2010-10-28 14:43:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Apoderado: Carlos Humberto Palacio Eastman

ASUNTO Radicación 07-58648
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio
 Folios 14150

Patente de Invención ☒
Vía PCT fase nacional ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP2005/055753

Fecha de Presentación Internal. 04/nov/2005

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 108 a 185 Como fue radicado.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 186 a 198 Como fue radicado.
 Folios 246 a 247 Modificación
 Folios 201 a 210 Modificación
 Folios 219 a 228 Modificación
- 1.3. Prioridad: EP041105698.7; 11/nov/2004.

2. Modificaciones no aceptadas

-Las modificaciones a las reivindicaciones fueron presentadas sin cumplir con los requisitos exigidos, para presentar modificaciones a solicitudes en trámite; la circular única exige:

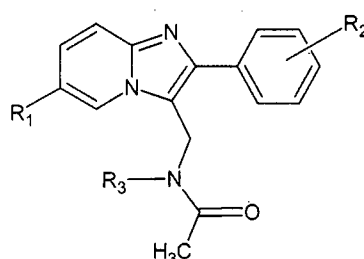
“1.2.1.6 Modificaciones y correcciones a solicitudes en trámite

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	EP0172096	3-acylaminomethylimidazo[1,2-a] Pyridines, their preparation and therapeutical use.	19/feb/1986
D2	EP0234970	3-Acylaminomethylimidazo[1,2-a] pyrimidine derivatives, their preparation and therapeutical use of same.	02/sep/1987
D3	US4650796	3-acylaminomethylimidazo[1,2-a] pyridine derivatives and pharmaceutical compositions containing them	17/mar/1987
D4	US4767755	3-(acylaminomethyl)imidazo[1,2-a] pyridine derivatives and pharmaceutical compositions	30/ago/1988
D5	EP0430738	Use of an imidazopyridine for the manufacture of anesthetic medicaments.	05/jun/1991

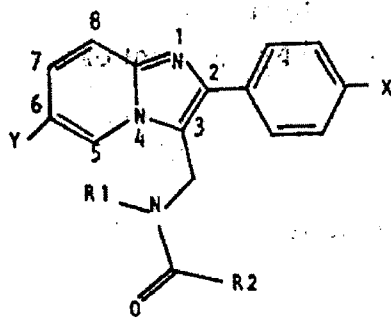
9. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486 de la C.A.N.)

9.1. Novedad (artículo 16 D486 de la C.A.N.)

La presente invención se reclama los derivados N-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]amida sustituida que caen bajo el alcance de la fórmula Markush (I):



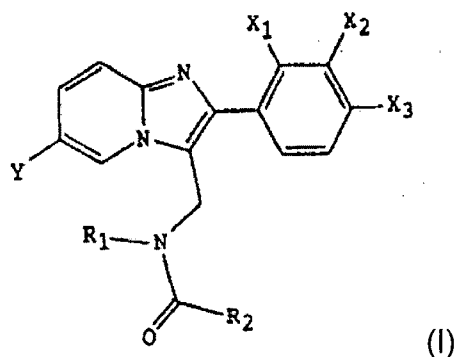
-D1 enseña derivados N-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]amida sustituida de fórmula(I).



(I)

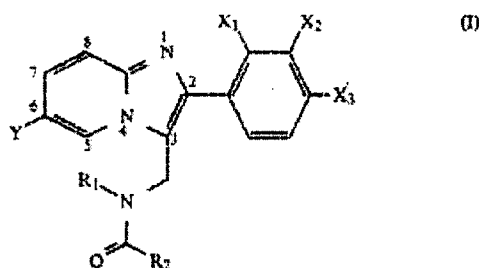
Véase D1, descripción, ejemplos, esquemas, tablas y reivindicaciones, se encuentra la materia reclamada como nueva e inventiva en la presente solicitud.

-D2 enseña derivados N-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]amida sustituida de fórmula(I).



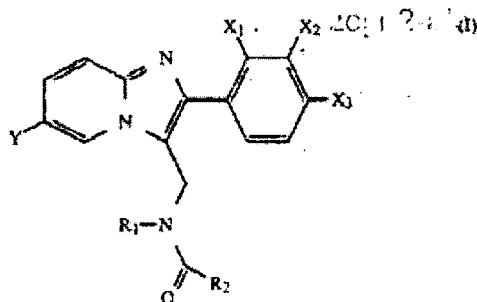
Véase D2 descripción, esquemas, ejemplos, tablas y reivindicaciones, se encuentra la materia reclamada como nueva e inventiva en la presente solicitud.

-D3 enseña derivados N-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]amida sustituida de fórmula(I).



Véase D3 descripción, ejemplos, tablas, esquemas y reivindicaciones, se encuentra la materia reclamada como nueva e inventiva en la presente solicitud.

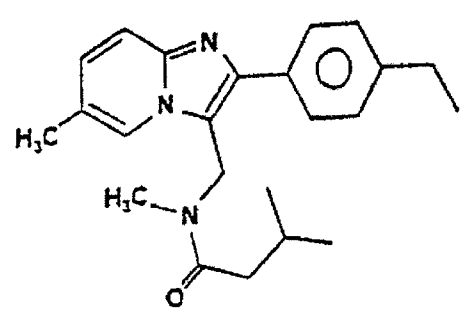
D4 enseña derivados N-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]amida sustituida de fórmula(I)



Véase D4 descripción, ejemplos, tablas, esquemas y reivindicaciones, se encuentra la materia reclamada como nueva e inventiva en la presente solicitud.

§

-D5 describe el uso de un compuesto específico derivado de N-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]amida sustituida con fórmula:



La présente invention a pour objet l'utilisation da N-[[éthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]-méthyl] N,3-diméthyl-butanamide, ou de ses sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments anesthésiques.

Tal como puede verse la solicitud en estudio reclama como nueva e inventiva la materia del estado de la técnica comprendida en las anterioridades D1-D5, por lo tanto la solicitud no cumple con el requisito exigido en el artículo 16 D486 de la C.A.N.

10. Conclusión:

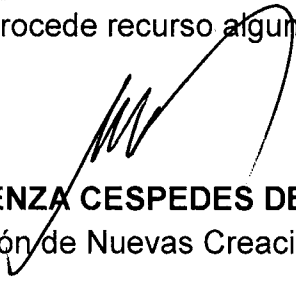
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

**Cuando una solicitud no posee novedad obviamente no ostenta nivel inventivo por lo tanto tampoco cumple con lo exigido en el Artículo 18 D 486 de la C.A.N.*

Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1		Novedad
D2		Novedad
D3		Novedad
D4		Novedad
D5		Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Jefe de División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
29 OCT. 2010

CONCEPTO TECNICO No 3808	EXAMINADOR TECNICO Cód No. 202012
--------------------------	-----------------------------------

00210 15 15

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 85401554.2

(51) Int. Cl.: C 07 D 471/00
A 61 K 31/00

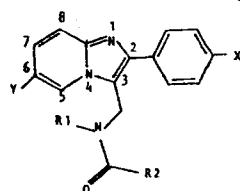
(22) Date de dépôt: 30.07.85

(42) Priorité: 07.08.84 FR 8412447

(43) Date de publication de la demande:
19.02.86 Bulletin 86/8(44) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE(71) Demandeur: SYNTHELABO
58, rue de la Glacière
F-75621 Paris Cedex 13(FR)(72) Inventeur: George, Pascal
39, rue Henri de Villemorin
F-94400 Vitry S/Seine(FR)(72) Inventeur: Giron, Claudie
1, Parvis de la Bièvre Apt. 76
F-82160 Antony(FR)(74) Mandataire: Ludwig, Jacques et al.
SYNTHELABO Service Brevets 58, rue de la Glacière
F-75621 Paris Cedex 13(FR)

(54) Dérivés d'acétylaminométhyl-3 imidazo[1,2-a]pyridines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

(57) Composés répondant à la formule générale I



(1)

X représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, méthoxy, méthylthio, éthylthio, méthylsulfonyl, nitro, amino, méthylamino, diméthylamino, acétylamino ou diacétylamino, Y représente l'hydrogène, le chlore ou un groupe méthyle, R1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, ou un groupe benzyle, R2 représente un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe cyclohexyle, trichlorométhyle, propène-1 yle, allyle, phényle, chloro-4 phényle ou benzyle, ou bien encore R1 et R2 représentant ensemble une chaîne aliphatique en C₃-C₅.
Application en thérapeutique.

1

La présente invention a pour objet des dérivés d'acétylaminométhyl-3 imidazo[1,2-a]pyridines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule I donnée dans le schéma de la page suivante, formule dans laquelle X représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, méthoxy, méthylthio, éthylthio, méthylsulfonyl, nitro, amino, méthylamino, diméthylamino, acétylamino ou diacétylamino,
- 10 Y représente l'hydrogène, le chlore ou un groupe méthyle, R1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, ou un groupe benzyle, R2 représente un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe cyclohexyle, trichlorométhyle, propène-1 yle, allyle, phényle, chloro-4 phényle ou benzyle, ou bien encore
- 15 R1 et R2 représentent ensemble une chaîne aliphatique en C₃-C₅.

20 Les composés de l'invention peuvent se présenter à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

- 25 Les composés préférés sont ceux dans la formule (I) desquels X représente le chlore ou un groupe méthyle, Y représente le chlore ou un groupe méthyle ou méthylthio, R1 représente l'hydrogène ou un groupe méthyle, et R2 représente un groupe propyle ou isobutyle.

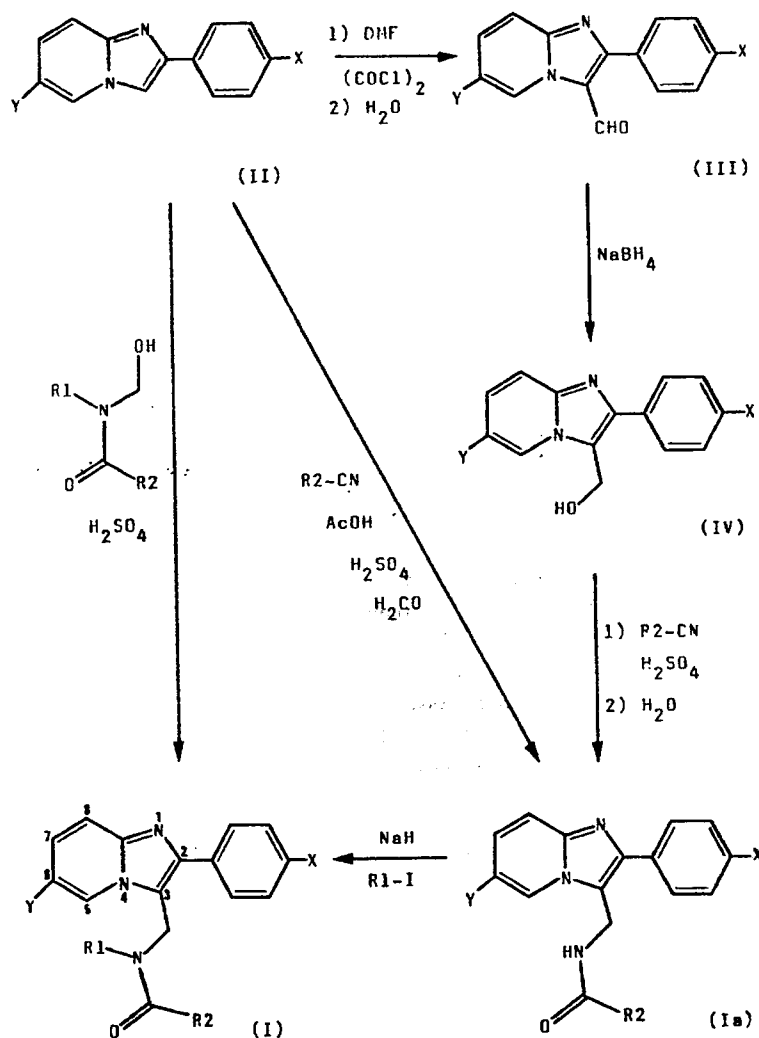
30 Les composés de l'invention peuvent être préparés conformément au schéma de la page suivante.

Le composé de départ est une phényl-2 imidazo[1,2-a]pyridine de formule II portant les substituants X et Y tels que définis ci-dessus.

On peut effectuer d'abord une formylation de ce composé (II), par exemple au moyen du réactif que l'on obtient par action du chlorure d'oxalyle sur le diméthylformamide. On

2
Schéma

0172096

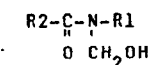


3
obtient après hydrolyse un aldéhyde de formule III que l'on réduit en l'alcool correspondant, de formule IV, de manière connue, par exemple par action d'un borohydrure de métal alcalin.

- 5 Cet alcool (IV) est ensuite mis à réagir avec un nitrile de formule R₂-CN en milieu sulfurique. On obtient ainsi après hydrolyse un composé de formule Ia dont le substituant R₁ est nécessairement l'hydrogène. Si on le désire, on peut alors alkylé ou benzylé ce composé de manière connue, par exemple avec un iodure de formule R₁-I en présence d'hydruide de sodium, pour aboutir à un composé de formule I dans laquelle R₁ est un groupe alkyle ou benzyle.
- 10

On peut également préparer les composés de formule I en une seule étape, en faisant réagir le composé (II) de départ avec un amide de formule

15



- 20 dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus. La réaction s'effectue à température ambiante, en présence d'acide sulfurique concentré et éventuellement avec un cosolvant tel que l'acide acétique glacial.

25 Enfin on peut encore préparer des composés de formule Ia en faisant réagir le composé (II) de départ avec un nitrile de formule R₂-CN et le paraformaldéhyde, à chaud, en milieu acétique et en présence d'acide sulfurique.

Le composé (I) obtenu après hydrolyse peut, si on le désire, être ensuite alkylé ou benzylé comme indiqué plus haut.

30

Les exemples suivants illustrent la préparation de quelques composés selon l'invention. La microanalyse et les spectres IR et RMN confirment les structures des produits obtenus.

35

Exemple 1 (Chloro-4 phényl)-2 pentanoylaminométhyl-3
méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine.

- a) Dans un ballon maintenu entre -30 et -40°C et contenant
5 150 ml de diméthylformamide on introduit au goutte à goutte
63 g, soit 43 ml (0,5 mole) de chlorure d'oxalyde, tout en
agitant. On laisse revenir à température ambiante puis on
ajoute une suspension de 40 g (0,165 mole) de (chloro-4 phé-
nyl)-2 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine dans 150 ml de dimé-
10 thylformamide et on poursuit l'agitation durant 24 heures.
On sépare le précipité par filtration, on le met en suspen-
sion dans 1 l d'eau et, tout en agitant cette suspension, on
ajoute 350 ml d'ammoniaque.
On extrait le mélange avec du chlorure de méthylène, on
15 sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche
sur sulfate de magnésium et on l'évapore. On rince le résidu
avec de l'éther et on le recristallise dans le méthanol. On
obtient un solide blanc. F = 175-176°C.
- 20 b) On prépare une suspension de 40 g (0,148 mole) de l'aldé-
hyde précédemment obtenu dans 500 ml de méthanol et on
ajoute rapidement une solution de 3,5 g de borohydrure de
sodium dans 15 ml d'eau. On note un échauffement du mélange
et un fort dégagement gazeux.
- 25 On agite le mélange pendant 24 heures puis on l'évapore à
sec, on reprend le résidu par de l'eau, on ajuste le pH à 8
avec de l'acide chlorhydrique dilué, on filtre le précipité,
on le lave et on le sèche. F = 214-215°C.
- 30 c) On introduit dans un ballon 6,12 ml (0,0588 mole) de
valéronitrile et 32 ml d'acide sulfurique. On agite le mé-
lange et lui ajoute par petites portions 8 g (0,0293 mole)
de l'alcool précédemment préparé, et on continue d'agiter
jusqu'à dissolution complète.
- 35 On ajoute alors de l'eau glacée, puis de l'ammoniaque
jusqu'à pH>7 et on extrait avec du chlorure de méthylène. On
sépare la phase organique, on la lave, on la sèche et on
l'évapore. On lave le résidu à l'éther, puis on le purifie
par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange

96/4 de chlorure de méthylène/méthanol. Le produit final
fond à 172-173°C.

Exemple 2 (Chloro-4 phényl)-2 N-méthyl-pentanoylamino-
5 méthyl-3 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine.

- Dans un ballon de 150 ml on introduit 1,27 g (0,0264 mole)
d'hydrure de sodium à 50 % dans de l'huile, on le lave deux
fois avec du pentane, et on ajoute 30 ml de tétrahydrofu-
10 ranne et 1,5 ml de diméthylformamide.
Puis, sous argon, on introduit 4,7 g (0,0132 mole) de
l'amide obtenu selon l'exemple 1, en solution dans 150 ml de
tétrahydrofurane, puis 1,64 ml (0,0264 mole) de iodomé-
thane.
- 15 On note un dégagement gazeux. On suit l'évolution de la
réaction par chromatographie sur couche mince de silice.
Lorsqu'il n'y a plus de produit de départ, on ajoute du
méthanol pour détruire l'excès d'hydrure de sodium.
On évapore le mélange à sec, on le reprend par de l'eau et
20 du chlorure de méthylène, on sépare la phase organique, on
la lave à l'eau, on la sèche et on l'évapore.
On reprend le résidu avec de l'éther, puis on le purifie par
chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un
mélange 97/3 de chlorure de méthylène/méthanol. Le produit
25 final fond à 158-160°C.

Exemple 3 (chloro-4 phényl)-2 (méthyl-2 propanoylamino-
méthyl)-3 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine.

- 30 Dans un ballon de 150 ml on introduit 1,5 g (0,05 mole) de
paraformaldéhyde, 50 ml d'acide acétique, 4,55 ml
(0,05 mole) d'isobutyronitrile et 2 ml d'acide sulfurique
concentré, et on chauffe le tout à 70°C jusqu'à dissolution.
On ajoute alors 4 g (0,0165 mole) de (chloro-4 phényl)-2
35 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine et 15 ml d'acide acétique et
on chauffe au bain-marie en surveillant l'évolution de la
réaction par chromatographie sur couche mince.
Lorsque le produit de départ a presque complètement disparu
on laisse refroidir, on filtre le précipité qui s'est formé,

on le reprend avec de l'eau et de l'ammoniaque et on extrait avec du chlorure de méthylène.

On lave la phase organique à l'eau, on la sèche et on l'évapore. On purifie le résidu sur colonne de silice en éluant avec un mélange 95/5 de chlorure de méthylène/méthanol. Le composé obtenu fond à 211-212°C.

Exemple 4. (Chloro-4 phényl)-2 benzoylaminométhyl-3 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine.

A une solution de 4,54 g (0,03 mole) de N-hydroxyméthyl-benzamide dans 50 ml d'acide acétique glacial on ajoute 2 g d'acide sulfurique concentré puis, après 15 minutes de chauffage à 50°C, on ajoute 4,8 g (0,02 mole) de (chloro-4 phényl)-2 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine.

On chauffe le mélange au reflux pendant 6 heures, puis on l'évapore à sec. On reprend le résidu avec de l'eau, on ajoute de l'ammoniaque jusqu'à obtenir un pH basique. On filtre le précipité, on le lave à l'eau, on le sèche et on le recristallise dans 400 ml de méthanol. On obtient des cristaux blancs qui fondent à 247-248°C.

Exemple 5 (Chloro-4 phényl)-2 (oxo-2 pyrrolidinyl-1)méthyl-3 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine.

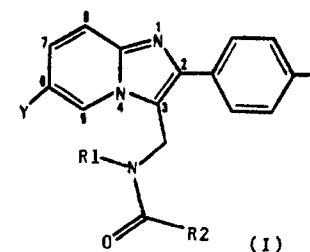
On prépare un mélange intime de 4,8 g (0,02 mole) de (chloro-4 phényl)-2 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine et de 2,53 g (0,022 mole) de N-hydroxyméthyl-pyrrolidinone-2, puis on l'introduit dans 20 ml d'acide sulfurique concentré.

On agite la solution une journée à température ambiante, puis on la verse dans 800 ml d'eau, et on ajoute 55 ml d'ammoniaque. On extrait le lactame au moyen de chlorure de méthylène, on lave et sèche la phase organique, on l'évapore et on purifie le résidu par chromatographie en éluant avec un mélange 70/30 d'acétate d'éthyle/toluène. Le solide blanc obtenu fond à 186-187,5°C.

Le tableau ci-après décrit les structures et les points de fusion d'autres composés selon l'invention.

7
Tableau

0172096



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

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

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

0172096

10

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

0172096

11

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

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

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

25 **Notes :**

n-C₃H₇, n-C₄H₉, n-C_{2z+1}H_{4z+1}, etc, désignent des chaînes linéaires en C₃, C₄, C₂, etc.

i-C₃H₇ et i-C₄H₉ désignent les chaînes isopropyle et isobutyle, respectivement.

30 t-C₄H₉ désigne la chaîne tertibutyle.



désigne le groupe cyclohexyle.

C₆H₅ et 4-Cl-C₆H₄ désignent les groupes phényle et parachlorophényle, respectivement.

35 α) et β) : les deux points de fusion du composé n°98 correspondent à deux modifications cristallines.

(*) : le composé n°111 est sous forme de chlorhydrate.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

5 Toxicité aiguë.

Elle a été déterminée chez la souris par voie intrapéritonéale. Les DL 50 sont supérieures à 500 mg/kg.

10 Antagonisme vis-à-vis des convulsions cloniques induites par le Cardiazol® chez la souris.

L'essai est inspiré du protocole décrit par Goodman et al., J. Pharm. Exp. Ther., 108, 168-176. Les souris reçoivent les produits à tester, ou le solvant seul, par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'injection de 35 mg/kg de Cardiazol® par voie intraveineuse. Les animaux sont ensuite observés pendant une heure et, pour chaque lot, le pourcentage de souris présentant des convulsions cloniques est noté (100 % de convulsions cloniques et 10 à 20 % de convulsions toniques chez les animaux de contrôle).

20 de convulsions cloniques et 10 à 20 % de convulsions toniques chez les animaux de contrôle).

Pour chaque dose, on calcule le pourcentage de protection par rapport aux animaux de contrôle, ce qui permet de déterminer graphiquement la DA₅₀, dose qui protège 50 % des animaux vis-à-vis des effets convulsivants du Cardiazol®.

25 animaux vis-à-vis des effets convulsivants du Cardiazol®.

Les DA₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,01 et 30 mg/kg.

Test "d'enfouissement" chez la souris ("Burying test").

30

Ce test est inspiré de la méthode décrite par Pinel J.P.J., Treit D., Ladak F. et MacLennan A.J. dans Animal learning and behavior, 8, 447-451, (1980).

La présence de corps étrangers dans l'environnement habituel

35 d'un animal constitue une situation aversive à laquelle l'animal réagit en enfouissant l'objet de l'agression (billes de verre) dans la sciure de sa cage.

Les anxiolytiques ont pour effet de diminuer l'appréhension causée par la présence étrangère : les animaux enfouissent

moins. On compte alors le nombre de billes restées non enfouies.

Les produits à étudier sont administrés à des souris mâles de souche CD1 (Charles River) 30 minutes (voie intrapéritonéale) ou 60 minutes (voie orale) avant que ces dernières soient placées dans des cages contenant 25 billes de verre. Au bout de 30 minutes on compte le nombre de billes restées non enfouies. Un pourcentage est calculé entre les animaux traités et les animaux témoins.

10 On détermine ainsi la DA₅₀, dose active 50%, qui est la dose de composé (en mg/kg) diminuant de moitié le nombre de billes enfouies, en comparaison avec les animaux témoins.

Les DA₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,1 et 30 mg/kg par voie intrapéritonéale.

15

Action sur l'électrocorticogramme du rat curarisé ventilé.

L'activité sédatrice ou hypnotique des composés a été déterminée par l'observation de leur action sur l'électrocorticogramme du rat selon la méthode décrite par H. Depoortere, Rev. E.E.G. Neurophysiol., 10, 3, 207-214 (1980) et par H. Depoortere et M. Decobert, J. Pharmacol. (Paris), 14, 2, 195-265 (1983).

Les produits à étudier ont été administrés par voie intrapéritonéale aux doses croissantes de 1 à 30 mg/kg.

25

Ils induisent des tracés de sommeil à partir de doses allant de 0,01 à 30 mg/kg.

Effets sur la durée du "sommeil" induit par le hydroxy-4 butyrate de sodium.

30

Cette action a été déterminée par l'influence d'un composé sur la durée du "sommeil" induit par le hydroxy-4 butyrate de sodium (GHB) chez le rat curarisé.

35

Les animaux utilisés sont des rats mâles de souche Charles River de 200 ± 20 g. Les animaux, curarisés par l'aloférine à raison de 1 mg/kg par voie i.p., sont placés sous respiration artificielle à l'aide d'un masque appliqué sur le museau (fréquence respiratoire = 50/minute ; volume respira-

toire = 14 ml).

L'oesophage est préalablement ligaturé afin d'éviter l'entrée de l'air dans l'estomac.

Des électrodes corticales front-pariétales et occipitales permettent l'enregistrement de l'activité électrocorticographique sur un polygraphe Grass modèle 79 P à la vitesse de 6 mm/sec.

La préparation de l'animal est effectuée sous anesthésie locale (xylocaïne à 2 %). Les rats sont maintenus tout au long de l'expérience à température constante (37,5°C). Dix minutes après la fin de la préparation du rat, une dose de 200 mg/kg de hydroxy-4 butyrate de sodium est injectée par voie intraveineuse au niveau de la queue.

Une dose de 10 mg/kg du composé à étudier est administrée par voie intrapéritonéale 3 minutes après l'administration du hydroxy-4 butyrate de sodium.

L'évaluation des tracés s'effectue par périodes de 15 minutes durant 75 minutes après l'injection de GHB. Durant cette période d'analyse, la durée totale du "sommeil" est déterminée. Une série de 15 témoins permet de préciser la durée du "sommeil GHB".

L'analyse statistique des résultats est réalisée à l'aide du test "U" de Mann-Whitney.

Certains composés réduisent les effets du GHB (jusqu'à 40% de diminution de la durée du sommeil à la dose de 10 mg/kg), tandis que d'autres potentialisent ces effets (jusqu'à 40% d'augmentation à la dose de 10 mg/kg). On constate également que les effets peuvent être opposés selon que les composés sont administrés à fortes doses ou à faibles doses.

Les résultats de ces différents tests montrent que les composés de l'invention possèdent des propriétés anxiolytiques, inductrices de sommeil, hypnotiques et anticonvulsivantes ; les composés de l'invention sont utiles pour le traitement des états d'anxiété, des troubles du sommeil et autres affections neurologiques et psychiatriques, pour le traitement des troubles de la vigilance, en particulier pour lutter contre les troubles du comportement imputables à des dommages vasculaires cérébraux et à la sclérose cérébrale en

gériatrie, ainsi que pour le traitement des absences dues à des traumatismes crâniens et pour le traitement des encéphalopathies métaboliques.

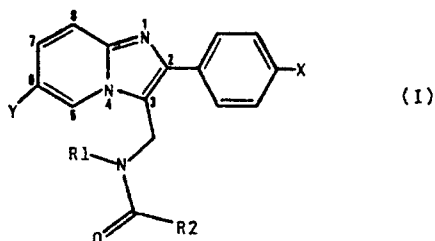
5 Les composés de l'invention peuvent être présentés sous toute forme appropriée pour l'administration par voie orale, ou parentérale, par exemple sous forme de comprimés, de dragées, de gélules, de solutions buvables ou injectables etc, en association avec tout excipient approprié.

10

La posologie quotidienne peut aller de 0,1 à 100 mg.

Revendications pour les états contractants :
BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Composés répondant à la formule générale I



dans laquelle

X représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , méthoxy, méthylthio, éthylthio, méthylsulfonyl, nitro, amino, méthylamino, diméthylamino, acétylamino ou diacétylamino,

Y représente l'hydrogène, le chlore ou un groupe méthyle,

R1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4

linéaire ou ramifié, ou un groupe benzyle,

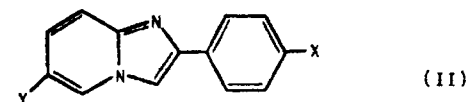
R2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié, un groupe cyclohexyle, trichlorométhyle, propène-1 yle, allyle, phényle, chloro-4 phényle ou benzyle, ou bien encore

R1 et R2 représentent ensemble une chaîne aliphatique en C_3-C_5 .

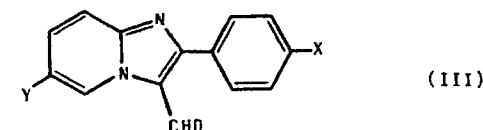
ainsi que leurs sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que X représente le chlore ou un groupe méthyle, Y représente le chlore ou un groupe méthyle ou méthylthio, R1 représente l'hydrogène ou un groupe méthyle, et R2 représente un groupe propyle ou isobutyle.

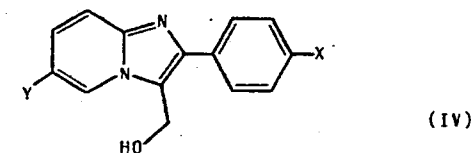
3. Procédé de préparation des composés de formule I tels que spécifiés dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue une formylation d'un composé de formule II



dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la revendication 1, pour obtenir un aldéhyde de formule III

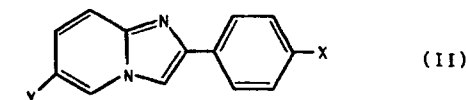


que l'on réduit en un alcool de formule IV

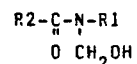


puis on traite ce dernier avec un nitrile de formule $R2-CN$, dans laquelle R2 est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir un amide de formule I dans laquelle R1 représente l'hydrogène et, si on le souhaite, on alkyle ce dernier avec un composé de formule R1-I, dans laquelle R1 est tel que défini dans la revendication 1.

4. Procédé de préparation des composés de formule I tels que spécifiés dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule II

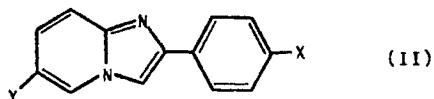


avec un amide de formule



5 dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1.

5. Procédé de préparation des composés de formule I tels que
spécifiés dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on
10 fait réagir un composé de formule II



15 avec le paraformaldéhyde et avec un nitrile de formule
R2-CN, dans laquelle R2 est tel que défini dans la revendication 1 et, si on le souhaite, on alkyle le composé obtenu
avec un composé de formule R1-I, dans laquelle R1 est tel
20 que défini dans la revendication 1.

6. Médicament, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un
composé selon la revendication 1 ou 2.

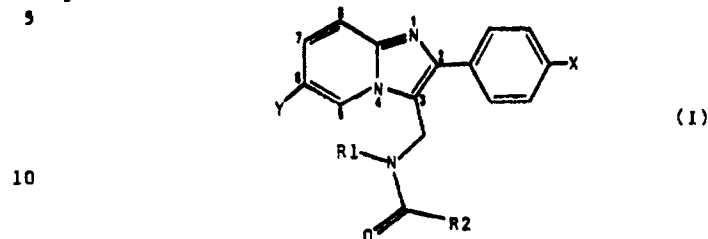
25 7. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle
contient un composé selon la revendication 1 ou 2, en association avec un excipient approprié.

30

35

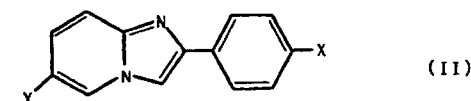
Revendications pour l'état contractant : AT

1. Procédé de préparation de composés répondant à la formule
générale I



dans laquelle
X représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en
15 C₁-C₄, méthoxy, méthylthio, éthylthio, méthylsulfonyl,
nitro, amino, méthylamino, diméthylamino, acétylamino ou
diacétylamino,
Y représente l'hydrogène, le chlore ou un groupe méthyle,
R1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄
20 linéaire ou ramifié, ou un groupe benzyle,
R2 représente un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
un groupe cyclohexyle, trichlorométhyle, propène-1 yle,
allyle, phényle, chloro-4 phényle ou benzyle,
ou bien encore
25 R1 et R2 représentent ensemble une chaîne aliphatique en
C₃-C₅,
procédé caractérisé en ce qu'on effectue une formylation
d'un composé de formule II

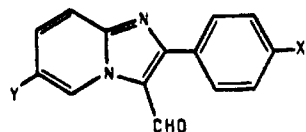
30



35 dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus,
pour obtenir un aldéhyde de formule III

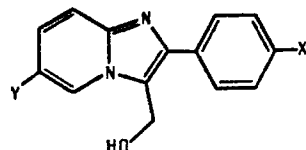
0172096

22



(III)

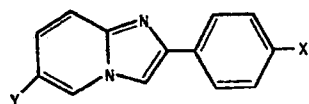
que l'on réduit en un alcool de formule IV



(IV)

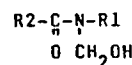
puis on traite ce dernier avec un nitrile de formule R2-CN, dans laquelle R2 est tel que défini dans ci-dessus, pour obtenir un amide de formule I dans laquelle R1 représente l'hydrogène et, si on le souhaite, on alkyle ce dernier avec un composé de formule R1-I, dans laquelle R1 est tel que défini ci-dessus.

2. Procédé de préparation des composés de formule I tels que spécifiés dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule II



(II)

avec un amide de formule

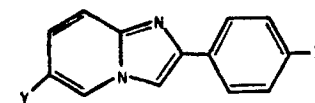


dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1.

3. Procédé de préparation des composés de formule I tels que spécifiés dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule II

23

0172096



(II)

avec le paraformaldéhyde et avec un nitrile de formule R2-CN, dans laquelle R2 est tel que défini dans la revendication 1 et, si on le souhaite, on alkyle le composé obtenu avec un composé de formule R1-I, dans laquelle R1 est tel que défini dans la revendication 1.

251

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Numéro de publication:

0 234 970
A1

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt: 87400075.5

Date de dépôt: 14.01.87

Int. Cl.³: C 07 D 471/04
A 61 K 31/435, A 61 K 31/55
/(C07D471/04, 235:00, 221:00)

Priorité: 22.01.86 FR 8600836
05.02.86 FR 8601553

Date de publication de la demande:
02.09.87 Bulletin 87/36

Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Demandeur: SYNTHELABO
58 rue de la Glacière
F-75013 Paris(FR)

Inventeur: George, Pascal
39, rue Henri de Villemorin
F-94400 Vitry sur Seine(FR)

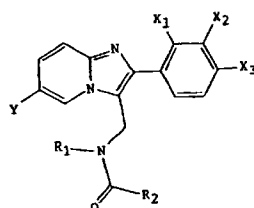
Inventeur: Giron, Claudie
1, Parvis de la Bièvre Appt. 76
F-92160 Anthony(FR)

Inventeur: Froissant, Jacques
Cédex 981
F-14460 Moree Brevainville(FR)

Mandataire: Ludwig, Jacques et al.
SYNTHELABO Service Brevets 58, rue de la Glacière
F-75621 Paris Cedex 13(FR)

Dérivés d'acylaminométhyl-3 imidazo[1,2-a]pyridines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Composés de formule générale (I)



(I)

dans laquelle R₁ est l'hydrogène ou un groupe alkyle ou benzyle et R₂ est un groupe alkyle, alcényle, phényle ou benzyle, ou encore R₁ et R₂ forment une chaîne aliphatique, X₁, X₂ et X₃ sont chacun l'hydrogène ou un halogène ou un groupe alkyle, méthoxy, alkylthio, méthylsulfonyl, trifluorométhyle, carboxy, cyano, nitro, amino ou aminocarbonyl, et Y est l'hydrogène ou un halogène ou un groupe méthyle, trifluorométhyle, carboxy, cyano, amino ou aminocarbonyl. Application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des dérivés d'acylaminométhyl-3 imidazo[1,2-a]pyridines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule (I) donnée dans le schéma donné ci-après, formule dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, ou un groupe benzyle, R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, 10 un groupe cyclohexyle, trichlorométhyle, propène-1 yle, allyle, phényle, chloro-4 phényle ou benzyle, ou bien encore R₁ et R₂ représentent ensemble une chaîne aliphatique en C₃-C₅, 15 et, ou bien, a) X₁ et X₂ représentent chacun un atome d'hydrogène, X₃ représente un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, un groupe méthylthio, un groupe trifluorométhyle, un groupe carboxy éventuellement estérifié (de formule COOR dans 20 laquelle R représente l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₆), un groupe cyano, un groupe aminocarbonyl éventuellement mono- ou di-alkylé (de formule CONR₃R₄ dans laquelle R₃ et R₄, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄ ou représentent ensemble une 25 chaîne de formule (CH₂)₂-Z-(CH₂)₂ dans laquelle Z représente une liaison ou un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe de formule CH₂, NH ou N(alkyle en C₁-C₄)), un groupe alkyl-amino (de formule NHR₅ dans laquelle R₅ représente un alkyle en C₂-C₆) ou dialkylamino (de formule NR₆R₇ dans laquelle R₆ 30 et R₇, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un alkyle en C₂-C₆ ou représentent ensemble une chaîne de formule (CH₂)₂-Z-(CH₂)₂ dans laquelle Z représente une liaison ou un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe de formule CH₂, NH ou N(alkyle en C₁-C₄)), et 35 Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe carboxy éventuellement estérifié (de formule COOR₈ dans laquelle R₈ représente l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₆), un groupe cyano, un groupe aminocarbonyl éventuellement mono- ou

di-alkylé (de formule $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ dans laquelle R_9 et R_{10} , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$), ou un groupe amino éventuellement mono- ou dialkylé (de formule $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ dans laquelle R_{11} et R_{12} , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$), étant exclus dans le cas (a) les composés de formule (I) dans laquelle X_3 représente un atome d'halogène ou un groupe alkyle ou méthylthio et Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle,

ou bien
b) X_1 , X_2 et X_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, méthoxy, méthylthio, éthylthio, méthylsulfonyl, nitro, amino, méthylamino, diméthylamino, acétylamino ou diacétylamino, et Y représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle, étant exclus dans le cas (b) les composés dans la formule (I) desquels X_1 et X_2 représentent chacun un atome d'hydrogène.

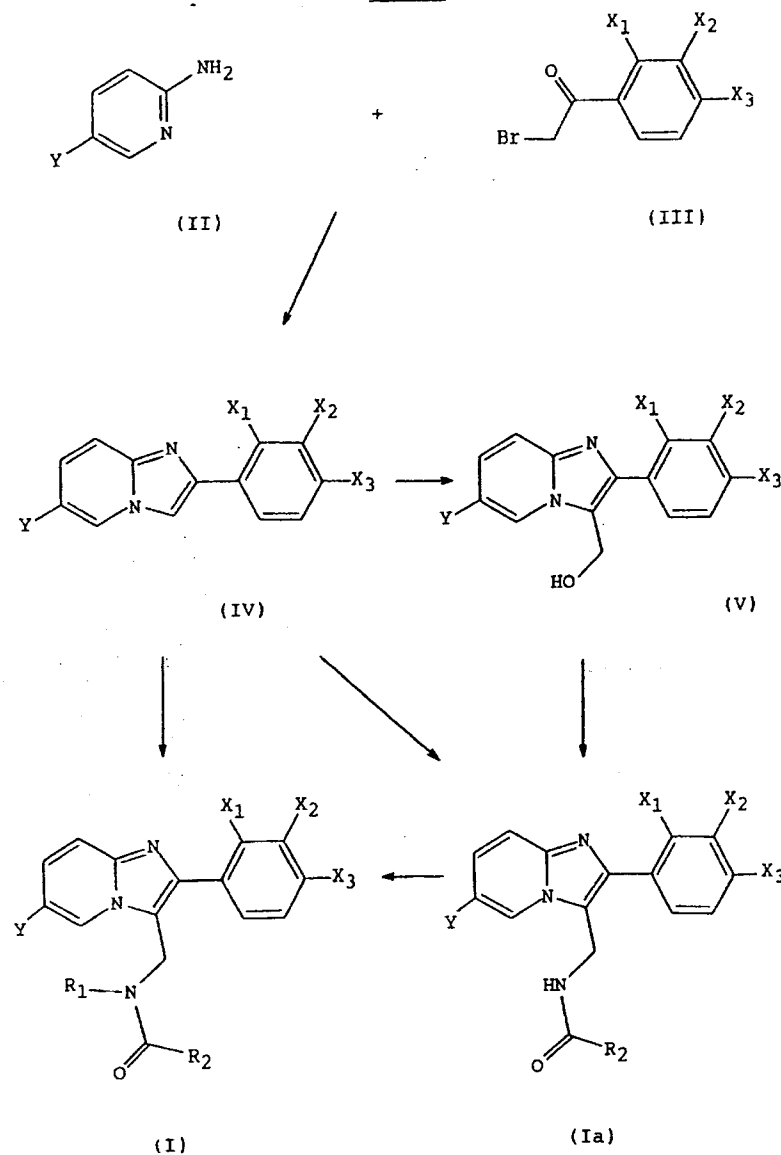
Les composés de l'invention peuvent se présenter à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

Les composés préférés sont ceux dans la formule desquels R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et R_2 représente un groupe propyle ou isobutyle.

Les composés de l'invention peuvent être préparés conformément au schéma de la page suivante.

L'amino-2 pyridine de formule (II) portant un substituant Y est mise en réaction avec une bromo-2 éthanone de formule (III) portant les substituants X_1 , X_2 et X_3 , dans un solvant protique tel qu'un alcool aliphatique, à chaud, en présence ou non d'une base telle qu'un carbonate ou hydrogénocarbonate alcalin. L'imidazo[1,2-a]pyridine de formule (IV) ainsi

Schéma

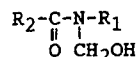


obtenue est hydroxyméthylée au moyen de formol dans un solvant du type acide carboxylique tel que l'acide acétique, ou tout autre moyen équivalent. On obtient ainsi l'alcool de formule (V).

- 5 Cet alcool (V) peut être également obtenu à partir de l'imidazo[1,2-a]pyridine de formule (IV) en deux étapes, la première étant une formylation, par exemple au moyen du réactif que l'on obtient par action du chlorure d'oxalyle sur le diméthylformamide. On obtient après hydrolyse un aldéhyde
- 10 que, dans la deuxième étape, on réduit en alcool correspondant, de formule (V), de manière connue, par exemple par action d'un borohydrure de métal alcalin.

- L'alcool (V) est ensuite mis à réagir avec un nitrile R_2-CN en milieu acide, par exemple acétique ou sulfurique, à une
- 15 température de 0 à 150°C, suivant le nitrile utilisé. On obtient ainsi après hydrolyse un composé de formule (Ia) dont le substituant R_1 est nécessairement l'hydrogène. Si on le désire, on peut alors alkyliser ou benzyliser ce composé de manière connue, par exemple avec un halogénure de formule
- 20 R_1-hal en présence d'un hydrure de métal alcalin et dans un solvant approprié, tel que le tétrahydrofurane, pour aboutir à un composé de formule (I) dans laquelle R_1 est un groupe alkyle ou benzyle.

- 25 On peut également préparer les composés de formule (I) en deux étapes seulement, en faisant réagir l'imidazopyridine (IV) avec un amide de formule



- 30 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus. La réaction s'effectue à la température ambiante, en présence d'acide sulfurique concentré et éventuellement avec un cosolvant tel que l'acide acétique glacial.

- 35 Enfin on peut encore préparer des composés de formule (Ia) en faisant réagir l'imidazopyridine (IV) avec un nitrile de formule R_2-CN et le paraformaldéhyde, à chaud, en milieu acétique et en présence d'acide sulfurique. Le composé (I) obtenu après hydrolyse peut, si on le désire,

être ensuite alkylé ou benzylé comme indiqué plus haut.

- Les composés de formule (I) où X_1 , X_2 , X_3 et/ou Y représentent un groupe amino peuvent être obtenus par réduction des
- 5 composés nitrés correspondants au moyen d'un métal tel que le fer ou le zinc dans un solvant protique ou acide tel que l'éthanol ou l'acide acétique, ou encore par des dérivés d'étain tels que le chlorure stanneux.

- 10 Les composés de formule (I) où X_1 , X_2 , X_3 et/ou Y représentent un groupe alkylamino ou dialkylamino peuvent être obtenus, soit par alkylation de l'amine primaire au moyen d'un halogénure d'alkyle en présence de base tertiaire, soit par amination réductrice au moyen d'aldéhyde et de borohydrure
- 15 alcalin en milieu protique neutre ou acide.

Il va de soi que ces dérivés aminés peuvent être obtenus directement à partir des composés de formules (II) et (III) où $X_3 = NHR_5$ ou NR_6R_7 et $Y = NR_{11}R_{12}$ dès le départ, comme le précise le schéma de la synthèse.

- 20 Les composés de formule (I) où X_3 et/ou Y représentent un groupe cyano peuvent être obtenus par réaction des composés de formule (I), où X_3 et/ou Y représentent un atome d'halogène, particulièrement l'iode, avec un cyanure tel que le cyanure cuivreux dans un solvant organique tel que la pyridine ou le diméthylformamide. Ils peuvent aussi être obtenus
- 25 directement à partir des composés de formules (II) et (III) où X_3 et/ou Y représentent un groupe cyano dès le départ, comme le précise le schéma de synthèse.

- 30 Les composés de formule (I) où X_3 et/ou Y représentent un groupe carboxylate (de formule CO_2R ou $COOR_g$, respectivement) peuvent être obtenus par réaction des composés de formule (I), où X_3 et/ou Y représentent un groupe cyano, avec l'acide
- 35 chlorhydrique gazeux dans l'alcool correspondant ROH ou R_gOH comme solvant, puis hydrolyse. Ils peuvent être aussi obtenus directement à partir des composés de formules (II) et (III) où X_3 et/ou Y représentent un groupe carboxylate dès le départ, comme le précise le schéma de synthèse.

Les composés de formule (I) où X_3 et/ou Y représentent un groupe carboxyle peuvent être obtenus par hydrolyse acide des composés correspondant de formule (I) où X_3 et/ou Y représentent un groupe cyano. L'hydrolyse peut être réalisée par exemple en milieu acide chlorhydrique, à chaud, seul ou avec un cosolvant organique acide tel que l'acide acétique.

Les composés de formule (I) où X_3 représente un groupe $CONR_3R_4$ et/ou Y représentent un groupe $CONR_9R_{10}$ peuvent être obtenus classiquement par amidification des acides correspondants, par exemple par réaction des composés de formule (I) où X_3 et/ou Y représentent un groupe de formule CO_2H avec du carbonyldiimidazole dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, suivie d'une aminolyse de l'imidazolidine intermédiaire obtenu in situ au moyen d'une amine de formule R_3R_4NH ou $R_9R_{10}NH$, respectivement, dont les substituants R_3 , R_4 , R_9 et R_{10} répondent aux définitions données ci-dessus.

Plus particulièrement, les composés de formule (I) où X_3 et/ou Y représentent un groupe $CONH_2$ peuvent aussi être préparés soit par hydrolyse partielle des nitriles correspondants, soit par réaction des mêmes nitriles avec l'acide chlorhydrique gazeux dans l'acide formique.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés selon l'invention. Les micro-analyses et les spectres IR et RMN ont confirmé les structures des produits obtenus.

30 Exemple 1

N -[[[méthyl-4 phényl)-2 trifluorométhyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]- N ,3-diméthyl-butanamide.

1.1. (Méthyl-4 phényl)-2 trifluorométhyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine.

On mélange 10 g (0,0616 mole) d'amino-2 trifluorométhyl-5 pyridine et 17,5 g (0,0616 mole) de bromo-1 (méthyl-4 phényl)-2 éthanone-2 dans 200 ml de n -propanol et chauffe la solution à reflux. En fin de réaction, on concentre le mé-

lange réactionnel sous pression réduite, on reprend le résidu d'évaporation avec de l'eau et on le traite par un excès d'ammoniaque jusqu'à pH basique. On extrait l'imidazopyridine au dichlorométhane et on la purifie par chromatographie.

On obtient 11,95 g (56 %) de solide blanc.

$F = 187-188^\circ C$.

1.2. (Méthyl-4 phényl)-2 trifluorométhyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine-3-méthanol.

On dissout dans 160 ml d'acide acétique 13,8 g (0,0463 mole) d'imidazopyridine préparée selon 1.1. et 32 ml de formol à 37% dans l'eau. On maintient cette solution à $60^\circ C$ pendant 3 heures puis on chasse le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu d'évaporation par 70 ml d'eau, 21 ml de lessive de soude et 260 ml de dichlorométhane. On agite le mélange biphasique pendant 1 heure puis on sépare l'insoluble par filtration, on le lave à l'acétone puis à l'éther et on le sèche. On obtient 6,17 g de l'alcool attendu (44 %).

$F = 216-218^\circ C$.

20

1.3. N -[[[méthyl-4 phényl)-2 trifluorométhyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]méthyl-3 butanamide.

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 6,1 g (0,02 mole) de l'alcool obtenu selon 1.2. et 40 ml d'isovaléronitrile. On chauffe la suspension à $100^\circ C$ et on y ajoute goutte à goutte 5,7 ml d'acide sulfurique concentré. Tous les réactifs passent en solution, puis un précipité apparaît. On ajoute ensuite de la glace et dilue le milieu à l'eau, traite à l'ammoniaque (jusqu'à pH > 8) et extrait l'amide au dichlorométhane.

30

On recueille finalement 5,9 g (80 %) de produit.

$F = 212-213^\circ C$.

1.4. N -[[[méthyl-4 phényl)-2 trifluorométhyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]- N ,3-diméthyl-butanamide.

On met en suspension 1,23 g (0,0256 mole) d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile dans 40 ml de tétrahydrofurane avec 2 ml de diméthylformamide. On y ajoute une solution de 60 ml de tétrahydrofurane et 3 ml de diméthylformamide contenant 5 g

255

(0,0128 mole) d'amide préparé selon 1.3. et 1,6 ml d'iodure de méthyle. On agite le mélange jusqu'à fin de dégagement gazeux puis encore pendant 1 heure, et on le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu d'évaporation avec de l'eau et on extrait l'amide tertiaire au dichlorométhane. Après séchage on obtient 5 g (96 %) d'amide.
F = 196-197°C.

Exemple 2

10 N-[[[(méthyl-4 phényl)-2 nitro-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide.

2.1. (Méthyl-4 phényl)-2 nitro-6 imidazo[1,2-a]pyridine.
On met en réaction dans 900 ml de n-propanol 81 g (0,38 mole) de bromo-1 (méthyl-4 phényl)-2 éthanone-2 et 53 g (0,38 mole) de amino-2 nitro-5 pyridine. On maintient la solution au reflux, en suivant la réaction par chromatographie sur couche mince. Lorsqu'il n'y a plus d'évolution, on évapore le mélange à sec. On reprend le résidu avec de l'eau et on le traite avec de l'ammoniaque jusqu'à pH >8. On filtre l'insoluble, on le sèche puis on le traite au dichlorométhane. On recristallise dans l'acétate d'éthyle la partie insoluble, ce qui fournit un premier jet. Ensuite on rassemble les eaux mères avec la partie soluble dans le dichlorométhane, on concentre et on obtient un deuxième jet de produit. On purifie les deux jets séparément par chromatographie. On obtient globalement 22 g (23 %) de solide jaune.
F = 205-206°C.

30 2.2. (Méthyl-4 phényl)-2 nitro-6 imidazo[1,2-a]pyridine-3-méthanol.
A 200 ml d'acide acétique, on ajoute successivement 14 g (0,056 mole) d'imidazopyridine préparée selon 2.1. et 45 ml de formol aqueux à 37 %. On chauffe la solution à 60°C pendant 4 heures. En fin de réaction, on évapore le solvant sous pression réduite et on traite le résidu solide par 76 ml d'eau, 25 ml de lessive de soude et 310 ml de dichlorométhane. On agite ce mélange biphasique pendant 1/2 heure puis on le traite par un excès d'ammoniaque et on l'agite encore

pendant 1/2 heure. On recueille l'insoluble par filtration et on le lave à l'eau, puis à l'acétate d'éthyle et à l'éther. On obtient 11,5 g (73 %) d'alcool.
F = 236-238°C.

5

2.3. N-[[[(méthyl-4 phényl)-2 nitro-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]méthyl-3 butanamide.
On introduit dans un ballon de 100 ml, 6,88 g (0,0242 mole) d'alcool préparé selon 2.2., 40 ml d'isovaléronitrile et on porte la solution à 100°C. On ajoute à cette suspension, goutte à goutte, 6,7 ml d'acide sulfurique et laisse le mélange sous agitation jusqu'à obtention de 2 phases. On élimine la phase supérieure et on traite le reste du mélange réactionnel avec de la glace puis on le dilue à l'eau et on le traite par de l'ammoniaque concentrée jusqu'à pH > 8. On filtre l'insoluble, on le lave au dichlorométhane puis à l'eau, à l'acétone et enfin à l'éther.
On obtient 6,29 g de produit pur.
On récupère 2,24 g par évaporation partielle du dichlorométhane. On rassemble les deux lots et recristallise le produit dans l'acétate d'éthyle.
F = 239-241°C.

Exemple 3

25 N-[[[(méthyl-4 phényl)-2 amino-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]méthyl-3 butanamide.

Dans 25 ml d'éthanol on introduit 1 g (0,0026 mole) d'amide préparé selon 2.3. et 2,5 g de chlorure stanneux. On chauffe le mélange à 70°C pendant 3 h, puis on l'évapore à sec. On reprend le résidu avec de l'eau et de l'ammoniaque 1 N et on extrait le produit au dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre, on l'évapore sous pression réduite. On purifie le résidu d'évaporation par chromatographie sur colonne.
F = 245-247°C.

Exemple 4

N-[[méthyl-6 (trifluorométhyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide.

- 5 4.1. Méthyl-6 (trifluorométhyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine.
On mélange dans 210 ml d'éthanol à 95 %, 24 g (0,077 mole) de bromo-1 (trifluorométhyl-4 phényl)-2 éthanone-2, 8,4 g (0,077 mole) de amino-2 méthyl-5 pyridine et 13 g de bicarbonate de sodium et chauffe cette suspension à reflux jusqu'à fin de dégagement gazeux. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu d'évaporation avec de l'eau et du dichlorométhane. On décante la phase organique, on la sèche sur sulfate de magnésium et on élimine le solvant par évaporation sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne.
On obtient 18,4 g (78 %) d'imidazopyridine.
F = 216-217°C.

- 20 4.2. Méthyl-6 (trifluorométhyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-méthanol.
Dans 230 ml d'acide acétique, on dissout 18 g (0,065 mole) d'imidazopyridine obtenue selon 4.1. et 46 ml de formol à 37% dans l'eau. On maintient à 60°C jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par chromatographie sur couche mince)
25 puis on le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu avec 90 ml d'eau, 29 ml de lessive de soude et 360 ml de dichlorométhane et on l'agite pendant 1/4 d'heure. On collecte l'insoluble par filtration et on le lave à l'eau, à
30 l'acétone et à l'éther. On obtient 14 g (70 %) d'alcool.
F = 225-226°C.

- 4.3. N-[[méthyl-6 (trifluorométhyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]méthyl-3 butanamide.
35 Dans un ballon de 250 ml, on introduit 7 g (0,0228 mole) d'alcool obtenu selon 4.2. et 40 ml d'isovaléronitrile. On chauffe cette suspension à 100°C et on y ajoute goutte à goutte 6,5 ml d'acide sulfurique. Tous les réactifs passent en solution, puis un précipité apparaît. On dilue le milieu

avec de la glace, puis de l'eau, et ensuite traite la solution par de l'ammoniaque jusqu'à pH > 8 et enfin par 200 ml de dichlorométhane. On décante la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium.

- 5 Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 8 g (90 %) d'amide.
F = 200-202°C.

- 4.4. N-[[méthyl-6 (trifluorométhyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide.
10 On ajoute à une suspension de 1,23 g (0,0256 mole) d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile dans un mélange de 40 ml de tétrahydrofurane et 2 ml de diméthylformamide, 5 g (0,128 mole) de l'amide secondaire obtenu selon 4.3. et 1,6 ml
15 d'iode de méthyle dissous dans 63 ml d'un mélange de tétrahydrofurane/diméthylformamide (95/5). Après la fin du dégagement gazeux, on maintient l'agitation pendant 1 heure puis on ajoute 1 ml de méthanol. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu d'évaporation à l'eau et
20 on extrait l'amide tertiaire au dichlorométhane.
On obtient 4,5 g (87 %) d'amide tertiaire.
F = 129-130°C.

Exemple 5

- 25 [Méthyl-6 [(méthyl-3 butanoyl)aminométhyl]-3 imidazo[1,2-a]pyridinyl-2]-4 benzoate d'éthyle.

- 5.1. (Méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-2)-4 benzoate d'éthyle.
30 Dans 1 l d'éthanol, on introduit 67 g (0,62 mole) de amino-2 méthyl-5 pyridine, 86 g (1,02 mole) de bicarbonate de sodium et 143 g (0,527 mole) de (bromo-2 acétyl)-4 benzoate d'éthyle. On porte le mélange à reflux pendant 3 heures, laisse au repos 19 heures, récupère par filtration le solide
35 formé, le lave abondamment à l'eau et le sèche. On le recristallise dans un mélange de dichlorométhane/méthanol.
F = 228-230°C.

5.2. (Hydroxyméthyl-3 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-2)-4 benzoate d'éthyle.

- A 200 ml d'acide acétique, on ajoute successivement 31 g (0,1 mole) du benzoate obtenu selon 5.1. et 81 g (1 mole) de formol à 37 % dans l'eau. On maintient l'agitation plusieurs heures puis on évapore l'acide acétique. On reprend le résidu d'évaporation avec de l'eau puis avec un excès d'ammoniaque jusqu'à pH basique. On extrait le solide au dichlorométhane et le recristallise dans un mélange dichlorométhane/éther.
- 10 F = 157-159°C.

5.3. {Méthyl-6[(méthyl-3 butanoyl)aminométhyl]-3 imidazo[1,2-a]pyridinyl-2)-4 benzoate d'éthyle.

- On mélange 20 ml d'isovaléronitrile et 5 g (0,016 mole) d'alcool préparé selon 5.2. puis ajoute goutte à goutte 4 ml d'acide sulfurique concentré et chauffe le milieu réactionnel à 100°C jusqu'à ce que 2 phases se forment. On traite la phase inférieure par 100 g de glace, on la dilue à l'eau où la traite à l'ammoniaque jusqu'à pH basique. On extrait l'amide au dichlorométhane et on le purifie par chromatographie. On obtient un solide blanc.
- 20 F = 230-231°C.

Exemple 6

- 25 N-[[méthyl-6[(pipéridinyl-1)-4 phényl]-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide.

6.1. Méthyl-6 (nitro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine.

- On met en réaction, dans 200 ml d'éthanol à 95 %, 59,5 g (0,2 mole) de bromo-1 (nitro-4 phényl)-2 éthanone-2, 21,6 g (0,2 mole) de amino-2 méthyl-5 pyridine et 34 g de bicarbonate de sodium. On maintient l'agitation et le reflux pendant 3 heures puis on refroidit le mélange réactionnel et on évapore l'éthanol sous pression réduite. On agite le résidu d'évaporation dans 700 ml d'eau à 70°C pendant 3 heures, puis on filtre l'insoluble, on le lave avec 50 ml d'éthanol puis à l'éther et on le sèche.
- 35 On obtient 43,6 g d'imidazopyridine.
- F = 237-239°C.

6.2. Méthyl-6 (nitro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-méthanol.

- Dans 700 ml d'acide acétique glacial, on mélange 50 g (0,2 mole) d'imidazopyridine obtenue selon 6.1. et 140 ml de formol aqueux à 37 % et on porte la solution à 60°C pendant 3 heures. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu d'évaporation avec de l'eau, on le traite à l'ammoniaque jusqu'à pH > 8, et on le reprend entre l'eau et le dichlorométhane. On sépare l'insoluble par filtration et on le lave à l'éther. On le recristallise dans un mélange de méthanol et d'éthanol.
- 10 On obtient 36 g (64 %) de produit.
- F = 237-238°C.

6.3. N-[[méthyl-6 (nitro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]méthyl-3 butanamide.

- Dans 20 ml d'isovaléronitrile contenant 2 g (0,0076 mole) d'alcool obtenu selon 6.2., on introduit goutte à goutte sous agitation 0,8 ml d'acide sulfurique concentré. Puis on chauffe la suspension jusqu'à ce qu'il se forme deux phases. On élimine le liquide surnageant, on hydrolyse le reste du mélange puis on le traite par un excès d'ammoniaque jusqu'à pH > 8. On extrait l'insoluble au dichlorométhane ; après séchage, filtration et évaporation du solvant, on obtient 9,10 g (88 %) d'amide secondaire.
- 25 F = 221-22°C.

6.4. N-[[méthyl-6 (nitro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide.

- A une suspension de 1,83 g (0,076 mole) d'hydruure de sodium (à 50 % dans l'huile) dans 50 ml d'un mélange de tétrahydrofurane/diméthylformamide (95/5), on ajoute une solution de 85 ml de tétrahydrofurane/diméthylformamide (95/5) contenant 7 g (0,019 mole) d'amide obtenu selon 6.3. et 2,4 ml d'iodure de méthyle. On maintient la suspension sous agitation jusqu'à 1 heure après la fin de dégagement gazeux. On détruit l'excès d'hydruure de sodium par du méthanol puis on évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu solide à l'eau et au dichlorométhane. On décante la phase organique,

on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant. On purifie le solide obtenu sur colonne de chromatographie puis par recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

- 5 On obtient 4,7 g (65 %) de produit.
F = 157-159°C.

6.5. N-[[méthyl-6 (amino-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide.

- 10 Dans 100 ml d'éthanol absolu, on met en réaction 3,5 g (0,0144 mole) d'amide obtenu selon 6.4., 3,42 g de fer en poudre et 6 g d'acide acétique. On chauffe la suspension à reflux pendant 4 heures 30 puis on la refroidit. On chasse l'éthanol et l'acide acétique sous pression réduite, on
- 15 traite le résidu avec 350 ml d'eau et on extrait le produit au dichlorométhane. Après purification par chromatographie, on obtient 4,4 g (87 %) de produit.
F = 178-179°C.

- 20 6.6. N-[[méthyl-6 [(pipéridinyl-1)-4 phényl]-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide.
Dans un ballon de 250 ml, on introduit successivement 1,7 g (0,00485 mole) d'amide obtenu selon 6.5., 120 ml de toluène sec, 0,56 g (0,00243 mole) de dibromo-1,5 pentane et 0,75 g
- 25 (0,0058 mole) d'éthyldiisopropylamine. On chauffe le mélange au reflux pendant 13 heures puis on le concentre sous pression réduite. On purifie directement le résidu huileux par chromatographie.
On obtient une huile jaunâtre dont on prépare le chlorhydrate
- 30 dans un mélange d'alcool isopropylique et d'éther.
F = 116-118°C.

Exemple 7

- 35 N-[[méthyl-6 (diéthylamino-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide.

Dans un ballon maintenu sous argon, on dissout 1,3 g (0,0037 mole) d'amide obtenu selon 6.5. dans 25 ml de méthanol contenant 0,6 g (0,0013 mole) d'acétaldéhyde. A ce mé-

lange, on ajoute une solution de 0,5 g (0,0079 mole) de cyanoborohydrure de sodium et de 0,55 g (0,0039) mole de chlorure de zinc dans 8 ml de méthanol.

- Après 1 heure de réaction, on ajoute 0,5 ml d'acide acétique
- 5 et maintient l'agitation encore 2 heures à la température ambiante, puis une nuit à 50°C. On traite ensuite le mélange réactionnel avec 20 ml de soude 0,1 N et on chasse les solvants sous pression réduite. On traite le résidu d'évaporation avec du dichlorométhane, on lave la phase organique à
- 10 l'eau, on la décante et on la sèche.
Après évaporation du solvant, on purifie le produit obtenu par chromatographie.
On obtient une huile dont on fait le dichlorhydrate dans un mélange d'alcool isopropylique et d'éther.
- 15 F = 158-160°C.

Exemple 8

N-[[[(diméthyl-3,4 phényl)-2 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide.

- 20 8.1. (Diméthyl-3,4 phényl)-2 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine.
A une solution de 42 g (0,188 mole) de (diméthyl-3,4 phényl)-1 bromo-2 éthanone dans 400 ml d'éthanol à 95 %, on ajoute 20,5 g (0,188 mole), d'amino-2 méthyl-5 pyridine et
- 25 32 g (0,381 mole) de bicarbonate de sodium. On chauffe la suspension à la température du reflux pendant 6 heures puis la refroidit et la concentre sous pression réduite. On lave le résidu à l'eau puis le traite par un mélange éther-éthanol et ensuite par un mélange éther-acétone et finalement par
- 30 l'éther.
On obtient une poudre jaune d'une pureté suffisante pour continuer la synthèse.
F = 157-160°C.

- 35 8.2. (Diméthyl-3,4 phényl)-2 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridine-3-méthanol.
On dissout 13,5 g (0,057 mole) de l'imidazopyridine obtenue précédemment dans 80 ml d'acide acétique, contenant 20 ml de formol à 37 % dans l'eau. On porte la solution à 55°C pendant

4 heures puis la concentre sous pression réduite. On reprend le résidu d'évaporation à l'eau, puis le traite avec un excès d'ammoniaque jusqu'à pH basique. On agite la suspension formée 24 heures en présence de 200 ml de dichlorométhane

5 puis on filtre l'insoluble sur fritté et le lave à l'eau puis ensuite à l'éther.

Après séchage sous vide on obtient un poudre blanche amorphe.
F : 209-210°C.

10 8.3. N-[[[(diméthyl-3,4 phényl)-2 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]méthyl-3 butanamide

A une solution de 20 ml d'isovaléronitrile contenant 3,5 g (0,0131 mole) de l'alcool obtenu précédemment, on ajoute goutte à goutte, lentement, 3,5 ml d'acide sulfurique concentré. On maintient l'agitation pendant 1 heure 30 à la température ambiante, puis 2 heures à 110°C. On refroidit la suspension, la traite par 100 g de glace puis un excès d'ammoniaque jusqu'à pH basique.

On extrait l'insoluble au dichlorométhane et le purifie par

20 chromatographie sur silice. On obtient l'amide secondaire (Ia) sous forme d'une huile visqueuse dont on prépare le chlorhydrate.

F = 217-218°C.

25 8.4. N-[[[(diméthyl-3,4 phényl)-2 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide

A une suspension de 1,16 g (0,0024 mole) d'hydrure de sodium (à 50 % dans l'huile) dans 20 ml de tétrahydrofurane contenant 1,26 ml, soit 2,87 g (0,002 mole), de iodométhane, on

30 ajoute 3,53 g (0,001 mole) de l'amide secondaire obtenu précédemment, en solution dans 35 ml de tétrahydrofurane. On maintient l'agitation pendant 3 heures. On traite la suspension par 1 ml de méthanol puis la concentre sous pression réduite. On reprend le résidu à l'eau, on extrait l'insoluble

35 au dichlorométhane et le purifie par chromatographie sur silice.

F = 103-4°C

Le chlorhydrate du composé fond à 162,5-163,5°C.

Exemple 9

N-[[[(diméthyl-3,4 phényl)-2 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N-méthyl-butanamide

5 9.1. N-[[[(diméthyl-3,4 phényl)-2 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-butanamide

On met en suspension 6 g (0,022 mole) de l'alcool obtenu selon 8.2. dans 50 ml de butyronitrile puis on ajoute lentement 6 ml d'acide sulfurique concentré. On agite le mélange à

10 la température ambiante pendant 1 heure 30, puis on le porte 1/2 heure à 140°C. Après refroidissement, on traite à la glace la phase inférieure, la partie surnageante ayant été éliminée. Après dissolution complète de la gomme, on traite la solution avec un excès d'ammoniaque jusqu'à pH fortement

15 basique. On extrait l'insoluble au dichlorométhane et le purifie par recristallisation dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle.

On obtient l'amide secondaire (Ia) dont on prépare le chlorhydrate.

20 F = 219-220°C.

9.2. N-[[[(diméthyl-3,4 phényl)-2 méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N-méthyl-butanamide

A une suspension de 1,19 g d'hydrure de sodium (à 50 % dans

25 de l'huile) dans 20 ml de tétrahydrofurane sec contenant 1,29 ml soit 2,95 g (0,0208 mole) de iodométhane, on ajoute 3,49 g (0,0104 mole) de l'amide obtenu précédemment. On dilue le milieu réactionnel par 30 ml de tétrahydrofurane. On maintient l'agitation pendant 2 heures puis après addition de

30 1 ml de méthanol, on concentre le mélange sous pression réduite. On traite le résidu à l'eau et extrait l'insoluble au dichlorométhane puis le chromatographie sur silice.

On obtient une huile dont on prépare le chlorhydrate.

F = 181,5-182°C.

Exemple 10

N-[[diméthylamino-6 (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide.

- 5 10.1. N-[[diméthylamino-6 (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]méthyl-3 butanamide.
 Dans 83 ml de tétrahydrofurane, on introduit 8 ml (0,0025 mole) d'acide sulfurique 3M et 6 ml (0,072 mole) de formaldéhyde en solution aqueuse à 40 %. A cette solution on ajoute
 10 4 g (0,0118 mole) d'amine préparée selon 3 et laisse agiter le mélange 20 mn. On refroidit au bain d'eau glacée et ajoute ensuite 3,12 g (0,0826 mole) de borohydrure de sodium par petites portions.
 Le pH de la solution doit rester voisin de 4, au besoin on
 15 ajoute de l'acide sulfurique 3M. En fin de réaction on traite le mélange par du carbonate de potassium en solution aqueuse et on extrait le produit au dichlorométhane. On lave et on sèche la phase organique et on évapore le solvant. On purifie le résidu d'évaporation par chromatographie sur colonne puis
 20 on le reprend à l'éther. On obtient 2,3 g (53 %) de solide.
 F = 173-175°C.

10.2. N-[[Diméthylamino-6 (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide.

- 25 On ajoute à une suspension de 0,526 g (0,0109 mole) d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile dans un mélange de 20 ml de tétrahydrofurane et 2 ml de diméthylformamide, 2 g (0,0054 mole) d'amide préparé selon 10.1 et 1,56 g (0,0109 mole) d'iodure de méthyle dissous dans un mélange de 25 ml de
 30 tétrahydrofurane et 2,5 ml de diméthylformamide. Après la fin du dégagement gazeux, on maintient l'agitation pendant 1 heure puis ajoute 1 ml de méthanol pour détruire l'excès d'hydrure de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu d'évaporation à l'eau et on
 35 extrait l'amide tertiaire au dichlorométhane. On purifie le produit par chromatographie flash sur colonne, puis on en fait le chlorhydrate que l'on recristallise dans la méthyléthylcétone. On obtient ainsi 0,6 g (27 %) de sel.
 F = 200-202°C.

Exemple 11

[[Méthyl(méthyl-3 butanoyl)amino]méthyl]-3 (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinecarbonitrile-6.

- 5 Dans 100 ml de diméthylformamide, on introduit 3,7 g (0,041 mole) de cyanure cuivreux et 19 g (0,041 mole) de N-[[iodo-6 (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]-N,3-diméthyl-butanamide préparé selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen n° 0172096. On chauffe le mélange
 10 à reflux pendant 4 heures puis on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec de l'eau et du dichlorométhane, et on traite le mélange avec de l'ammoniaque. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie
 15 sur colonne et on le reprend avec du pentane. On obtient 14,4 g (96 %) de solide blanc.
 F = 151-153°C.

Exemple 12

- 20 [[Méthyl(méthyl-3 butanoyl)amino]méthyl]-3 (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinecarboxamide-6.

- Dans 36 ml d'acide formique, on introduit 3,6 g (0,01 mole) de nitrile préparé selon 11 puis on y fait passer un courant
 25 d'acide chlorhydrique gazeux sec à température ambiante jusqu'à transformation complète du nitrile. La réaction terminée, on verse la solution dans 200 ml d'eau, on ajoute de l'ammoniaque et on extrait l'amide avec du dichlorométhane. On le recristallise dans la méthyléthylcétone. On
 30 obtient 2,4 g (64 %) d'amide.
 F = 231-233°C.

Exemple 13

- 35 [[Méthyl(méthyl-3 butanoyl)amino]méthyl]-3 (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinecarboxylate-6 d'éthyle.

Dans 36 ml d'éthanol sec, on introduit 3,6 g (0,01 mole) de nitrile préparé selon 11, puis on sature cette solution par de l'acide chlorhydrique gazeux en agitant plusieurs heures.

Puis on traite la solution à l'eau pendant 5 heures, et on l'alcalinise avec du bicarbonate de sodium. On extrait l'ester avec du dichlorométhane et on le purifie par chromatographie sur colonne. On obtient 1,53 g (38 %) de solide

5 blanc.

F = 158-160°C.

Exemple 14

10 Acide [(méthyl(méthyl-3 butanoyl)amino)méthyl]-3 (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinecarboxylique-6.

Dans un mélange de 35 ml d'acide acétique et 35 ml d'acide chlorhydrique concentré, on introduit 7,2 g (0,02 mole) de nitrile préparé selon 11. On chauffe cette solution à reflux plusieurs heures puis on la refroidit et on l'évapore à sec

15 sous pression réduite. On reprend le résidu d'évaporation à l'eau, on l'amène à pH=5 au moyen d'acide acétique. On sépare le précipité par filtration, on le lave à l'eau puis à l'acétone et on le sèche. On le recristallise dans le méthanol. On

20 obtient 6,5 g (85 %) d'acide.

F = 227-229°C.

Exemple 15

25 N-méthyl [(méthyl(méthyl-3 butanoyl)amino)méthyl]-3 (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinecarboxamide-6.

Dans un ballon purgé à l'argon, on introduit 1,6 g (0,0042 mole) d'acide préparé selon 14, 0,82 g (0,005 mole) de carbonyldiimidazole et 20 ml de tétrahydrofurane sec. On agite la solution 1 heure à 40°C puis on la refroidit et la sature par un courant de méthylamine gazeuse sèche. On maintient l'agitation pendant une nuit puis on évapore le solvant. On reprend le résidu d'évaporation avec de l'eau et du dichlorométhane, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on

35 la sèche et on évapore le solvant. On purifie le résidu d'évaporation par chromatographie. On obtient 0,94 g (57 %) d'amide.

F = 183-185°C.

Exemple 16

N,N-diméthyl [(méthyl(méthyl-3 butanoyl)amino)méthyl]-3 (méthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinecarboxamide-6.

5 Dans un ballon purgé à l'argon, on introduit 1,6 g (0,0042 mole) d'acide préparé selon 14, 0,82 g (0,005 mole) de carbonyldiimidazole et 20 ml de tétrahydrofurane sec. On chauffe la suspension à 40°C pendant 2 h puis on la refroidit et on la sature avec un courant de diméthylamine gazeuse. En fin de

10 réaction, on évapore la solution sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau et du dichlorométhane. On sépare la phase organique, on la sèche et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne. On obtient 0,89 g (52 %) d'amide.

15 F = 134-136°C.

Exemple 17

(Méthyl-6 [(méthyl-3 butanoyl)aminométhyl]-3 imidazo[1,2-a]pyridinyl-2)-4 benzonitrile.

20

17.1 [Méthyl-6 imidazo[1,2-a]pyridinyl-2]-4 benzonitrile. Dans 1,2 l d'éthanol à 95 % on introduit 70 g (0,647 mole) de méthyl-5 pyridineamine-2, 145 g (0,647 mole) de (bromo-2 acétyl)-4 benzonitrile et 110 g (1,294 mole) de bicarbonate de soude. On chauffe la suspension à reflux pendant 2 h puis on la filtre et on l'évapore à sec. On reprend le résidu à l'eau et on le traite au dichlorométhane. On sépare la phase organique, on la sèche et on évapore le solvant. On reprend le résidu à l'éther. On obtient 107 g (71 %) d'imidazopyridine.

30

F = 228-230°C.

17.2. [Méthyl-6 hydroxyméthyl-3 imidazo[1,2-a]pyridinyl-2]-4 benzonitrile.

35

Dans un ballon tricol de 2 l, on introduit 70 g (0,3 mole) d'imidazopyridine préparé selon 17.1, 1,5 l d'acide acétique et 210 ml de formaldéhyde en solution à 37 % dans l'eau. On agite le mélange pendant 3h à 50°C puis on évapore l'acide acétique et l'eau. On reprend le résidu avec de l'eau et du

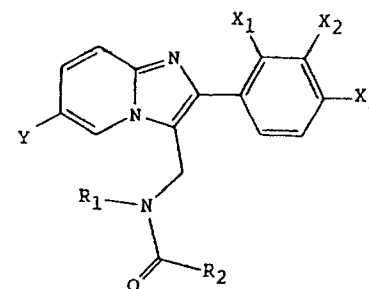
262

dichlorométhane, puis on le traite par un excès d'ammoniaque et l'alcool précipite. On le filtre, le lave à l'acétone et le sèche sous vide. On obtient 52 g (66 %) d'alcool.

- 5 17.3. [Méthyl-6 [(méthyl-3 butanoyl)aminométhyl]-3 imidazo (1,2-a)pyridinyl-2]-4 benzonitrile.
 Dans un ballon de 250 ml on introduit 500 ml d'isovaléronitrile, 50 g (0,189 mole) d'alcool préparé selon 17.2, puis on ajoute rapidement à ce mélange 57 ml d'acide sulfurique concentré. On chauffe la suspension jusqu'à obtention de deux phases liquides. On hydrolyse le mélange biphasique à la glace puis on le traite par un excès d'ammoniaque. On filtre le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On le purifie par chromatographie sur colonne. On obtient 24 g (37 %) de produit.
 F = 231-233°C.

Le tableau suivant illustre les structures et propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Tableau



(I)

Composé	Y	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	F(°C)
1 (Ex. 1.3)	CF ₃	H	H	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	212-213
2 (Ex. 1.4)	CF ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	196-197
3	CF ₃	H	H	SCH ₃	H	iC ₄ H ₉	231-232
4	CF ₃	H	H	SCH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	180-182
5 (Ex. 2.3)	NO ₂	H	H	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	239-241
6 (Ex. 3)	NH ₂	H	H	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	245-247
7 (Ex. 4.3)	CH ₃	H	H	CF ₃	H	iC ₄ H ₉	200-202
8 (Ex. 4.4)	CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	129-130
9 (Ex. 5.3)	CH ₃	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	iC ₄ H ₉	230-231
10 (Ex. 6.6)	CH ₃	H	H		CH ₃	iC ₄ H ₉	116-118
11	CH ₃	H	H		CH ₃	iC ₄ H ₉	137,5-138
12 (Ex. 7)	CH ₃	H	H	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	iC ₄ H ₉	158-160**
13	CH ₃	H	H	NHC ₂ H ₅	CH ₃	iC ₄ H ₉	173-174
14	CH ₃	H	H		CH ₃	iC ₄ H ₉	153-154**
15	NHCH ₃	H	H	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	252-254
16 (Ex. 10.1)	N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	173-175
17	CH ₃	Cl	H	Cl	CH ₃	nC ₃ H ₇	146-147*
18	CH ₃	H	Cl	Cl	CH ₃	nC ₃ H ₇	124-125

0234970

24

Tableau (suite)

Composé	Y	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	F(°C)
19	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃	nC ₃ H ₇	84-85
20	CH ₃	Cl	H	H	CH ₃	nC ₃ H ₇	185-186
21	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	nC ₃ H ₇	94,5-95
22	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	nC ₃ H ₇	165-166*
23	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	129-129,5
24 (Ex. 9.2)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	181,5-182*
25	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	111-112*
26 (Ex. 8.4)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	162,5-163,5*
27	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	168-168,5*
28	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	124,5-125
29	CH ₃	Cl	H	Cl	H	nC ₃ H ₇	160-161
30	CH ₃	H	Cl	Cl	H	nC ₃ H ₇	160-161
31	CH ₃	H	Cl	H	H	nC ₃ H ₇	154-155
32	CH ₃	Cl	H	H	H	nC ₃ H ₇	178-179
33	CH ₃	H	CH ₃	H	H	nC ₃ H ₇	141-142
34	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	nC ₃ H ₇	187,5-188,5*
35	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	nC ₃ H ₇	160-161
36 (Ex. 9.1)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	nC ₃ H ₇	219-220*
37	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	166-167
38 (Ex. 8.3)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	217-218*
39	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	nC ₃ H ₇	200-201*
40	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	nC ₃ H ₇	154,5-155
41	H	H	CH ₃	CH ₃	H	nC ₃ H ₇	146,5-147
42	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	136-137*
43	NHCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	175-177
44 (Ex. 10.2)	N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	200-202*
45 (Ex. 11)	CN	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	151-153
46 (Ex. 12)	CONH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	231-233
47 (Ex. 13)	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	158-160
48 (Ex. 15)	CONHCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	183-185
49 (Ex. 14)	CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	227-229
50 (Ex. 16)	CON(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	134-136

25

0234970

Tableau (suite)

Composé	Y	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	F(°C)
51 (Ex. 17.3)	CH ₃	H	H	CN	H	iC ₄ H ₉	231-233
52	CH ₃	H	H	CN	CH ₃	iC ₄ H ₉	147-149
53	CH ₃	H	H	CONH ₂	H	iC ₄ H ₉	271-272
54	CH ₃	H	H	CONH ₂	CH ₃	iC ₄ H ₉	225-227
55	CH ₃	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	iC ₄ H ₉	113-115
56	CH ₃	H	H	CONHCH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	189-190
57	CH ₃	H	H	CON(CH ₃) ₂	CH ₃	iC ₄ H ₉	116-118
58	CH ₃	H	H	CO ₂ H	CH ₃	iC ₄ H ₉	240-242

* = chlorhydrate.

** = dichlorhydrate

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

5 Toxicité aiguë.

Elle a été déterminée chez la souris par voie intrapéritonéale. Les DL 50 sont supérieures à 500 mg/kg.

Antagonisme vis-à-vis des convulsions cloniques induites par

10 le Cardiazol® chez la souris.

L'essai est inspiré du protocole décrit par Goodman et al., J. Pharm. Exp. Ther., (1953), 108, 168-176. Les souris reçoivent les produits à tester, ou le solvant seul, par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'injection de 35 mg/kg de

15 Cardiazol® par voie intraveineuse. Les animaux sont ensuite observés pendant une heure et, pour chaque lot, le pourcentage de souris présentant des convulsions cloniques est noté (100 % de convulsions cloniques et 10 à 20 % de convulsions toniques chez les animaux de contrôle).

20 Pour chaque dose, on calcule le pourcentage de protection par rapport aux animaux de contrôle, ce qui permet de déterminer graphiquement la DA50, dose qui protège 50 % des animaux vis-à-vis des effets convulsivants du Cardiazol®.

25 Les DA50 des composés de l'invention se situent entre 0,1 et plus de 30 mg/kg.

Action sur l'électrocorticogramme du rat curarisé ventilé.

L'activité sédatrice ou hypnotique des composés a été déterminée par l'observation de leur action sur l'électrocortico-

30 gramme du rat selon la méthode décrite par H. Depoortere, Rev. E.E.G. Neurophysiol., 10, 3, 207-214 (1980) et par H. Depoortere et M. Decobert, J. Pharmacol. (Paris), 14, 2, 195-265 (1983).

Les produits à étudier ont été administrés par voie intra-

35 péritonéale aux doses croissantes de 1 à 30 mg/kg.

Ils induisent des tracés de sommeil à partir de doses allant de 0,01 à 30 mg/kg.

Effets sur la durée du "sommeil" induit par le hydroxy-4 butyrate de sodium.

Cette action a été déterminée par l'influence d'un composé sur la durée du "sommeil" induit par le hydroxy-4 butyrate de sodium (GHB) chez le rat curarisé.

Les animaux utilisés sont des rats mâles de souche Charles River de 200 ± 20 g. Les animaux, curarisés par l'allobérine à raison de 1 mg/kg par voie i.p., sont placés sous respiration artificielle à l'aide d'un masque appliqué sur le museau (fréquence respiratoire = 50/minute ; volume respiratoire = 14 ml).

L'oesophage est préalablement ligaturé afin d'éviter l'entrée de l'air dans l'estomac.

Des électrodes corticales front-pariétales et occipitales

15 permettent l'enregistrement de l'activité électrocorticographique sur un polygraphe Grass 79 P à la vitesse de 6 mm/s.

La préparation de l'animal est effectuée sous anesthésie locale (xylocaïne à 2 %). Les rats sont maintenus tout au long de l'expérience à température constante (37,5°C). Dix minutes après la fin de la préparation du rat, une dose de 200 mg/kg de hydroxy-4 butyrate de sodium est injectée par

voie intraveineuse au niveau de la queue. Une dose de 10 mg/kg du composé à étudier est administrée par voie intrapéritonéale 3 minutes après l'administration du

25 hydroxy-4 butyrate de sodium.

L'évaluation des tracés s'effectue par périodes de 15 minutes durant 75 minutes après l'injection de GHB. Durant cette période d'analyse, la durée totale du "sommeil" est déterminée. Une série de 15 témoins permet de préciser la durée du

30 "sommeil GHB".

L'analyse statistique des résultats est réalisée à l'aide du test "U" de Mann-Whitney.

Certains composés réduisent les effets du GHB (jusqu'à 40% de diminution de la durée du sommeil à la dose de 10 mg/kg),

35 tandis que d'autres potentialisent ces effets (jusqu'à 25% d'augmentation de la durée du sommeil à la dose de 10 mg/kg). On constate également que les effets peuvent être opposés selon que les composés sont administrés à doses fortes ou faibles.

Test de conflit de la boisson chez le rat.

Ce test est décrit par Vogel J.R., Beer B. et Clody D.E. dans Psychopharmacologia, 21, 1-7, (1971).

Des rats mâles Wistar (IFFA Credo) sont utilisés. L'eau de boisson leur est retirée 24 h avant le test. Le jour du test, 30 minutes après traitement par voie intrapéritonéale avec les composés de l'invention, chaque rat est placé dans une cage en matière plastique transparente (24 x 20 x 21 cm) à plancher grillagé électrifiable. De l'eau de boisson est distribuée par l'intermédiaire d'une pipette sortant de 2 cm d'une paroi de la cage et placée à 3 cm au-dessus du plancher de la cage.

Après une exploration de 10 à 90 secondes, l'animal trouve la pipette et commence à boire. Après avoir donné 20 coups de langue (enregistrés par un anxiomètre OMNITECH), le rat reçoit, au niveau de la langue un choc électrique de 0,07 mA (délivré par l'anxiomètre) qui s'arrête lorsque le rat quitte la pipette. Une session de 3 minutes commence après un premier choc, l'animal continuant de recevoir un choc tous les 20 coups de langue jusqu'à ce qu'il s'arrête ou jusqu'à la fin de la session.

Dans ces conditions expérimentales, les animaux de contrôle acceptent, en moyenne, 3 à 6 chocs. Le nombre de chocs obtenus avec les animaux traités est noté, et on compare ce nombre avec celui des animaux témoins par un test de Dunett. On détermine ainsi la DEM, dose efficace minimale, qui est la première dose augmentant de façon significative le nombre de chocs acceptés par un animal, par rapport aux animaux témoins.

Les DEM des composés se situent entre 1 et 100 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Activité analgésique.

Elle a été montrée dans le test de Koster et al., ("writhing test" à l'acide acétique chez la souris), Fed. Proc., 18, 412, 1959.

On administre par voie orale, aux souris à jeun, le composé à tester en solution dans du Tween80® à 1 %, à raison de 0,2 ml par 20 g de poids corporel ; au bout de 30 mn on administre

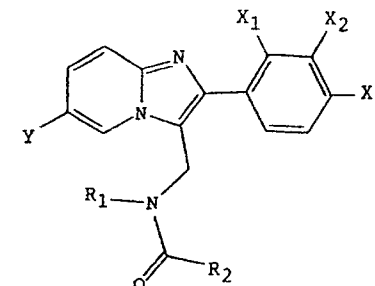
Revendications pour les Etats Contractants :

BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Composés de formule générale (I)

5

10



(I)

dans laquelle

- 15 R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 linéaire ou ramifié, ou un groupe benzyle, R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié, un groupe cyclohexyle, trichlorométhyle, propène-1 yle, allyle, phényle, chloro-4 phényle ou benzyle,
- 20 ou bien encore R_1 et R_2 représentent ensemble une chaîne aliphatique en C_3-C_5 , et, ou bien,
- 25 a) X_1 et X_2 représentent chacun un atome d'hydrogène, X_3 représente un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , un groupe méthylthio, un groupe trifluorométhyle, un groupe carboxy éventuellement estérifié (de formule COOR dans laquelle R représente l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_6), un groupe cyano, un groupe aminocarbonyl éventuellement mono-
- 30 ou di-alkylé (de formule $CONR_3R_4$ dans laquelle R_3 et R_4 , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ou représentent ensemble une chaîne de formule $(CH_2)_2-Z-(CH_2)_2$ dans laquelle Z représente une liaison ou un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe
- 35 de formule CH_2 , NH ou N(alkyle en C_1-C_4)), un groupe alkyl-amino (de formule NHR_5 dans laquelle R_5 représente un alkyle en C_2-C_6) ou dialkylamino (de formule NR_6R_7 dans laquelle R_6 et R_7 , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un

alkyle en C_2-C_6 ou représentent ensemble une chaîne de formule $(CH_2)_2-Z-(CH_2)_2$ dans laquelle Z représente une liaison ou un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe de formule CH_2 , NH ou $N(alkyle\ en\ C_1-C_4)$, et

5 Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe carboxy éventuellement estérifié (de formule $COOR_8$ dans laquelle R_8 représente l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_6), un groupe cyano, un groupe aminocarbonyl éventuellement mono- ou

10 di-alkylé (de formule $CONR_9R_{10}$ dans laquelle R_9 et R_{10} , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4), ou un groupe amino éventuellement mono- ou dialkylé (de formule $NR_{11}R_{12}$ dans laquelle R_{11} et R_{12} , indépendamment l'un de l'autre, représentent

15 chacun l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4),

étant exclus dans le cas (a) les composés de formule (I) dans laquelle X_3 représente un atome d'halogène ou un groupe alkyle ou méthylthio et Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle,

20 ou bien

b) X_1 , X_2 et X_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , méthoxy, méthylthio, éthylthio, méthylsulfonyl, nitro, amino, méthylamino, diméthylamino, acétylamino ou

25 diacétylamino, et

Y représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle,

étant exclus dans le cas (b) les composés dans la formule (I) desquels X_1 et X_2 représentent chacun un atome d'hydrogène,

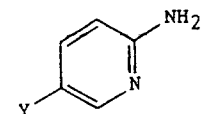
30 ainsi que leurs sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule (I), R_1 représente un atome d'hydrogène ou un

35 groupe méthyle, et R_2 représente un groupe propyle ou isobutyle.

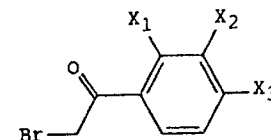
3. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une amino-2 pyridine

de formule (II)



(II)

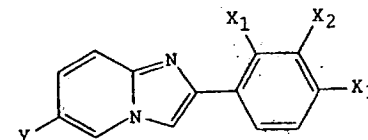
(dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus), avec une bromo-2 éthanone de formule (III)



(III)

(dans laquelle X_1 , X_2 et X_3 sont tels que définis ci-dessus), à chaud et dans un solvant protique,

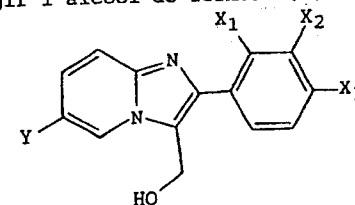
15 puis on soumet l'imidazo[1,2-a]pyridine de formule (IV) ainsi obtenue



(IV)

à une hydroxyméthylation au moyen de formaldéhyde dans un solvant de type acide carboxylique,

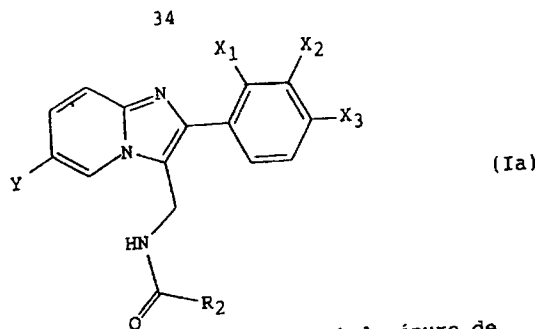
puis on fait réagir l'alcool de formule (V) ainsi obtenu



(V)

avec un nitrile de formule R_2-CN (dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus), en milieu acide et à une température de 0 à 150°C,

35 puis, après hydrolyse du produit de la réaction, et si on le désire, on soumet le composé de formule (Ia) ainsi obtenu,



Y représentent un groupe carboxylate, on fait réagir un composé de formule (I), dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe cyano, avec l'acide chlorhydrique gazeux dans un alcool de formule ROH ou R_8OH , R et R_8 étant tels que définis ci-dessus.

8. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe carboxyle ou carboxamide on hydrolyse un composé de formule (I), dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe cyano, en milieu acide, à une température de 60 à 120°C.

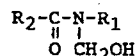
9. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe carboxamide, on amidifie un composé de formule (I), dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe carboxyle, au moyen de carbonyldiimidazole, puis on traite l'imidazolide intermédiaire ainsi obtenu in situ par un amide de formules R_3R_4NH ou R_9R_{10} , respectivement, dans lesquelles R_3 , R_4 , R_9 et R_{10} sont tels que définis ci-dessus.

10. Médicament, caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendications 1 et 2.

11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 et 2, associé à un excipient approprié.

à une alkylation ou une benzylation par un halogénure de formule R_1 -hal (dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus), dans un solvant et en présence d'un hydrure de métal alcalin.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que, après la réaction entre les composés de formules (II) et (III), on fait réagir l'imidazo[1,2-a]pyridine de formule (IV) ainsi obtenue avec un amide de formule



(dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus), à température ambiante et en présence d'acide sulfurique concentré.

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que, après la réaction entre les composés de formules (II) et (III), on prépare un composé de formule (Ia) en faisant réagir l'imidazo[1,2-a]pyridine de formule (IV) avec un nitrile de formule R_2-CN et avec le paraformaldéhyde, à chaud, en milieu acétique et en présence d'acide sulfurique.

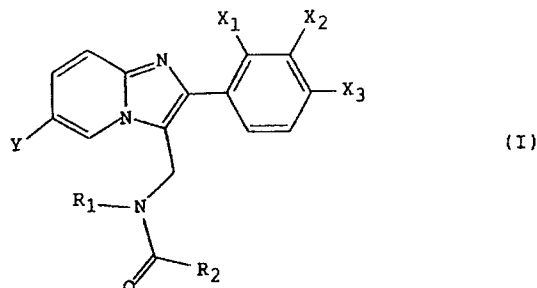
6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe cyano, on fait réagir un composé de formule (I), dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un atome d'iode, avec un cyanure métallique dans un solvant inerte.

7. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X_3 et/ou

Revendications pour les Etats Contractants :

AT, ES, GR

1. Procédé de préparation de composés de formule générale (I)

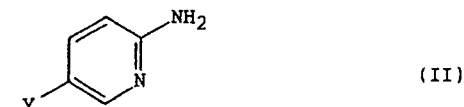


dans laquelle

- 15 R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 linéaire ou ramifié, ou un groupe benzyle, R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié, un groupe cyclohexyle, trichlorométhyle, propène-1 yle, allyle, phényle, chloro-4 phényle ou benzyle,
- 20 ou bien encore R_1 et R_2 représentent ensemble une chaîne aliphatique en C_3-C_5 , et, ou bien,
- a) X_1 et X_2 représentent chacun un atome d'hydrogène,
- 25 X_3 représente un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , un groupe méthylthio, un groupe trifluorométhyle, un groupe carboxy éventuellement estérifié (de formule $COOR$ dans laquelle R représente l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_6), un groupe cyano, un groupe aminocarbonyl éventuellement mono-
- 30 ou di-alkylé (de formule $CONR_3R_4$ dans laquelle R_3 et R_4 , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ou représentent ensemble une chaîne de formule $(CH_2)_2-Z-(CH_2)_2$ dans laquelle Z représente une liaison ou un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe
- 35 de formule CH_2 , NH ou $N(alkyle\ en\ C_1-C_4)$, un groupe alkyl-amino (de formule NHR_5 dans laquelle R_5 représente un alkyle en C_2-C_6) ou dialkylamino (de formule NR_6R_7 dans laquelle R_6 et R_7 , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un alkyle en C_2-C_6 ou représentent ensemble une chaîne de for-

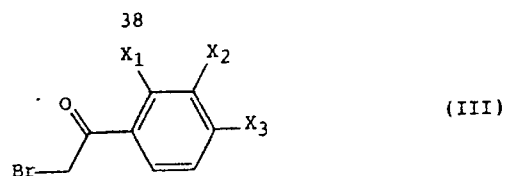
mule $(CH_2)_2-Z-(CH_2)_2$ dans laquelle Z représente une liaison ou un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe de formule CH_2 , NH ou $N(alkyle\ en\ C_1-C_4)$, et

- Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe
- 5 méthyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe carboxy éventuellement estérifié (de formule $COOR_8$ dans laquelle R_8 représente l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_6), un groupe cyano, un groupe aminocarbonyl éventuellement mono- ou di-alkylé (de formule $CONR_9R_{10}$ dans laquelle R_9 et R_{10} ,
- 10 indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4), ou un groupe amino éventuellement mono- ou dialkylé (de formule $NR_{11}R_{12}$ dans laquelle R_{11} et R_{12} , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4),
- 15 étant exclus dans le cas (a) les composés de formule (I) dans laquelle X_3 représente un atome d'halogène ou un groupe alkyle ou méthylthio et Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle, ou bien
- 20 b) X_1 , X_2 et X_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , méthoxy, méthylthio, éthylthio, méthylsulfonyl, nitro, amino, méthylamino, diméthylamino, acétylamino ou diacétylamino, et
- 25 Y représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle,
- étant exclus dans le cas (b) les composés dans la formule (I) desquels X_1 et X_2 représentent chacun un atome d'hydrogène, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir une amino-2
- 30 pyridine de formule (II)

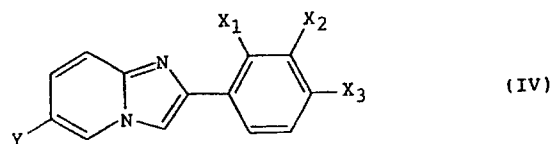


- 35 (dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus), avec une bromo-2 éthanone de formule (III)

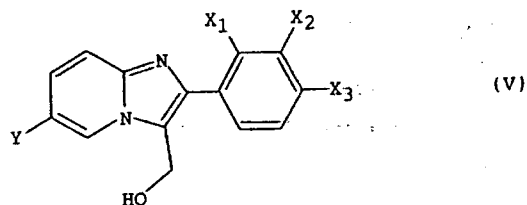
0234970



(dans laquelle X_1 , X_2 et X_3 sont tels que définis ci-dessus),
à chaud et dans un solvant protique,
puis on soumet l'imidazo[1,2-a]pyridine de formule (IV) ainsi
obtenue

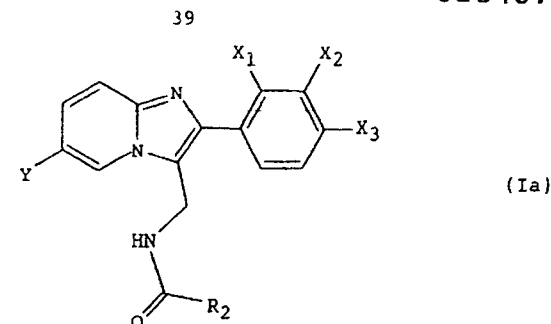


15 à une hydroxyméthylation au moyen de formaldéhyde dans un
solvant de type acide carboxylique,
puis on fait réagir l'alcool de formule (V) ainsi obtenu



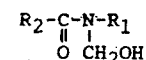
25 avec un nitrile de formule R_2-CN (dans laquelle R_2 est tel
que défini ci-dessus), en milieu acide et à une température
de 0 à 150°C,
puis, après hydrolyse du produit de la réaction, et si on le
30 désire, on soumet le composé de formule (Ia) ainsi obtenu,

0234970



5 à une alkylation ou une benzylation par un halogénure de
formule R_1-hal (dans laquelle R_1 est tel que défini ci-des-
sus), dans un solvant et en présence d'un hydrure de métal
alcalin.

15 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que,
après la réaction entre les composés de formules (II) et
(III), on fait réagir l'imidazo[1,2-a]pyridine de formule
(IV) ainsi obtenue avec un amide de formule



20 (dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus), à
température ambiante et en présence d'acide sulfurique con-
centré.

25 3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que,
après la réaction entre les composés de formules (II) et
(III), on prépare un composé de formule (Ia) en faisant
réagir l'imidazo[1,2-a]pyridine de formule (IV) avec un
nitrile de formule R_2-CN et avec le paraformaldéhyde, à
30 chaud, en milieu acétique et en présence d'acide sulfurique.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que,
pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X_3 et/ou
Y représentent un groupe cyano, on fait réagir un composé de
35 formule (I), dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un atome
d'iode, avec un cyanure métallique dans un solvant inerte.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que,
pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X_3 et/ou

pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe carboxylate, on fait réagir un composé de formule (I), dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe cyano, avec l'acide chlorhydrique gazeux dans un alcool de formule ROH ou R_8OH , R et R_8 étant tels que définis ci-dessus.

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe carboxyle ou carboxamide on hydrolyse un composé de formule (I), dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe cyano, en milieu acide, à une température de 60 à 120°C.

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe carboxamide, on amidifie un composé de formule (I), dans laquelle X_3 et/ou Y représentent un groupe carboxyle, au moyen de carbonyldiimidazole, puis on traite l'imidazolide intermédiaire ainsi obtenu in situ par un amide de formules R_3R_4NH ou R_9R_{10} , respectivement, dans lesquelles R_3 , R_4 , R_9 et R_{10} sont tels que définis ci-dessus.

United States Patent [19]

George et al.

[11] Patent Number: 4,650,796

[45] Date of Patent: Mar. 17, 1987

[54] 3-ACYLAMINOMETHYLIMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

[75] Inventors: Pascal George, Vitry S/Seine, Belgium; Claude Giron, Antony, France

[73] Assignee: Synthelabo, Paris, France

[21] Appl. No.: 826,966

[22] Filed: Feb. 7, 1986

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 763,008, Aug. 6, 1985, abandoned.

Foreign Application Priority Data

Aug. 7, 1984 [FR] France 84 12447

[51] Int. Cl.⁴ A61K 31/44; C07D 471/04

[52] U.S. Cl. 514/213; 514/300; 546/121; 540/524

[58] Field of Search 546/121; 260/244.4; 514/213, 300

References Cited

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

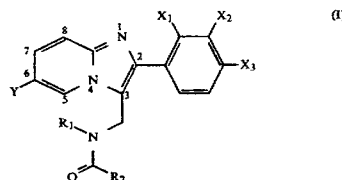
1076089 7/1967 United Kingdom 546/121

Primary Examiner—Henry R. Jiles
Assistant Examiner—Bernard I. Dentz

Attorney, Agent, or Firm—Wegner & Bretschneider

ABSTRACT

Compounds which are imidazo[1,2-a]pyridine derivatives of general formula (I)



in which each of X₁, X₂, X₃, independently of each other, is hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkyl, methoxy, methylthio, ethylthio, methylsulphonyl, nitro, amino, methylamino, dimethylamino, acetylamino or diacetylamino, Y is hydrogen, chlorine or methyl, R₁ is C₁-C₆ alkyl, cyclohexyl, trichloromethyl, 1-propenyl, allyl, phenyl, 4-chlorophenyl or benzyl, R₂ is C₁-C₆ alkyl, cyclohexyl, trichloromethyl, 1-propenyl, allyl, phenyl, 4-chlorophenyl or benzyl, or R₁ and R₂ together represent a divalent C₃-C₅ aliphatic group and their pharmaceutically acceptable acid salts have anxiolytic, sleep-inducing, hypnotic, anticonvulsant, analgesic and ulcer properties.

7 Claims, No Drawings

3-ACYLAMINOMETHYLIMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

This application is a continuation-in-part of U.S. Ser. No. 763,008, filed Aug. 6, 1985 now abandoned.

The present invention relates to 3-acylaminoethylimidazo[1,2-a]pyridine derivatives.

According to the invention there are provided compounds which are imidazo[1,2-a]pyridine derivatives of the general formula (I)

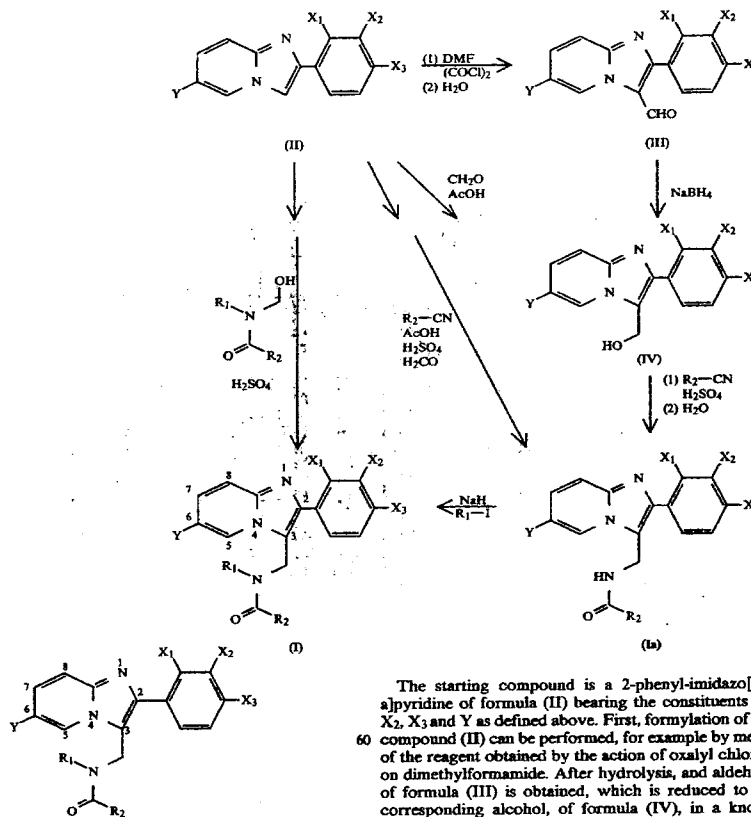
4,650,796

methylamino, dimethylamino, acetylamino or diacetylamino, Y is hydrogen, chlorine or methyl, R₁ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or benzyl, R₂ is C₁-C₆ alkyl, cyclohexyl, trichloromethyl, 1-propenyl, allyl, phenyl, 4-chlorophenyl or benzyl, or R₁ and R₂ together represent a divalent C₃-C₅ aliphatic group, and their pharmaceutically acceptable acid salts.

The preferred compounds are those of formula (I) in which at least one X₁, X₂, X₃ is methyl, chlorine, methoxy, methylthio, Y is hydrogen, chlorine, or methyl, R₁ is hydrogen or methyl and R₂ is propyl or isobutyl.

The amides of formula (I) can be prepared according to the scheme illustrated below.

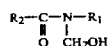
Scheme



in which each of X₁, X₂, X₃, independently of each other, is hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkyl, methoxy, methylthio, ethylthio, methylsulphonyl, nitro, amino,

The starting compound is a 2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine of formula (II) bearing the constituents X₁, X₂, X₃ and Y as defined above. First, formylation of this compound (II) can be performed, for example by means of the reagent obtained by the action of oxalyl chloride on dimethylformamide. After hydrolysis, and aldehyde of formula (III) is obtained, which is reduced to the corresponding alcohol, of formula (IV), in a known manner, for example by the action of an alkali metal borohydride. The alcohol (IV) can also be obtained by direct hydroxymethylation of the imidazopyridine (II) using aqueous formaldehyde in acetic acid.

This alcohol (IV) is then reacted with a nitrile of formula R_2-CN , suitably in sulphuric medium. After hydrolysis, an amide of formula (Ia) is obtained, in which the substituent R_1 is necessarily hydrogen. If desired, this amide can be alkylated or benzylated in a known manner, for example with an iodide of formula R_1-I in which R_1 is C_1-C_4 alkyl or benzyl in the presence of sodium hydride, to give an amide of formula (I) in which R_1 is C_1-C_4 alkyl or benzyl. Amides of formula (I) can also be prepared in a single stage, by reacting the starting compound (II) with an amide of formula



in which R_1 and R_2 are as defined above. The reaction is suitably performed at room temperature, in the presence of concentrated sulphuric acid and optionally with a cosolvent such as glacial acetic acid.

Finally, amides of formula (Ia) can also be prepared by reacting the starting compound (II) with a nitrile of formula R_2-CN and paraformaldehyde, suitably in the hot state, in acetic acid medium and in the presence of sulphuric acid. Compound (Ia) obtained after hydrolysis can then, if so desired, be alkylated or benzylated as described above.

An amide of formula (I) produced by any of these methods can be converted in manner known per se into an acid addition salt.

The Examples which follow illustrate the preparation of some compounds according to the invention. The structures of the compounds were confirmed by micro-analysis and IR and NMR spectra.

EXAMPLE 1

2-(4-Chlorophenyl)-3-pentanoylaminoethyl-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine.

(a) In a round-bottomed flask maintained at between -30° and -40° C. and containing 150 ml of dimethylformamide, 63 g, equivalent to 43 ml (0.5 mol), of oxalyl chloride are introduced dropwise while stirring. The mixture is allowed to return to room temperature, a suspension of 40 g (0.165 mol) of 2-(4-chlorophenyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine in 150 ml of dimethylformamide is then added, and stirring is continued for 24 hours. The precipitate is separated by filtration and suspended in 1 liter of water, and 350 ml of ammonia solution are added while this suspension is stirred.

The mixture is extracted with methylene chloride, and the organic phase is separated, washed with water, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue is rinsed with ether and recrystallised in methanol. A white solid is obtained. M.p. = $175^\circ-176^\circ$ C.

(b) A suspension is prepared of 40 g (0.148 mol) of the aldehyde obtained above in 500 ml of methanol, and a solution of 3.5 g of sodium borohydride in 15 ml of water is added rapidly. Heating of the mixture is noted, and the strong evolution of a gas.

The mixture is stirred for 24 hours and then evaporated to dryness, the residue is taken up in water, the pH adjusted to 8 with dilute hydrochloric acid, and the precipitate filtered, washed and dried. M.p. = $214^\circ-215^\circ$ C.

(c) In a round-bottomed flask, 6.12 ml (0.0588 mol) of valeronitrile and 32 ml of sulphuric acid are introduced. The mixture is stirred, 8 g (0.0293 mol) of the alcohol

prepared above are added thereto in small portions, and stirring is continued until dissolution is complete.

Iced water is then added, followed by ammonia solution until pH > 7 , and the mixture is extracted with methylene chloride. The organic phase is separated, washed, dried and evaporated. The residue is washed with ether and then purified by chromatography on silica, eluting with a 96:4 methylene chloride/methanol mixture. The final product melts at $172^\circ-173^\circ$ C.

EXAMPLE 2

2-(4-Chlorophenyl)-3-[N-(methyl)pentanoylaminoethyl]-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine.

In a 150 ml round-bottomed flask, 1.27 g (0.0264 mol) of sodium hydride at 50% strength in oil is introduced and washed twice with pentane, and 30 ml of tetrahydrofuran and 1.5 ml of dimethylformamide are added.

4.7 g (0.0132 mol) of the amide obtained according to Example 1, dissolved in 150 ml of tetrahydrofuran, are then introduced under argon, followed by 1.64 ml (0.0264 mol) of iodomethane.

The evolution of a gas is noted. The progress of the reaction is followed by thin layer chromatography on silica. When there is no longer any starting material, methanol is added to destroy the excess sodium hydride. The mixture is evaporated to dryness and taken up in water and methylene chloride, and the organic phase is separated, washed with water, dried and evaporated. The residue is taken up with ether, and then purified by chromatography on the silica column, eluting with a 97:3 methylene chloride/methanol mixture. The final product melts at $158^\circ-160^\circ$ C.

EXAMPLE 3

2-(4-Chlorophenyl)-3-(2-methylpropanoylaminoethyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine.

In a 150 ml round-bottomed flask, 1.5 g (0.05 mol) of paraformaldehyde, 50 ml of acetic acid, 4.55 ml (0.05 mol) of isobutyronitrile and 2 ml of concentrated sulphuric acid are introduced, and the mixture is heated to 70° C. until dissolution has taken place. 4 g (0.0165 mol) of 2-(4-chlorophenyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine and 15 ml of acetic acid are then added, and the mixture is heated on a waterbath, the progress of the reaction being observed by thin layer chromatography. When the starting material has almost completely disappeared, the mixture is allowed to cool, and the precipitate which has formed is filtered, taken up with water and ammonia solution and extracted with methylene chloride.

The organic phase is washed with water, dried and evaporated. The residue is purified on a silica column, eluting with a 95:5 methylene chloride/methanol mixture. The compound obtained melts at $211^\circ-212^\circ$ C.

EXAMPLE 4

2-(4-Chlorophenyl)-3-benzoylaminoethyl-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine.

To a solution of 4.54 g (0.03 mol) of N-(hydroxymethyl)benzamide in 50 ml of glacial acetic acid, 2 g of concentrated sulphuric acid are added, and then, after 15 minutes' heating at 50° C., 4.8 g (0.02 mol) of 2-(4-chlorophenyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine are added.

The mixture is heated under reflux for 6 hours and then evaporated to dryness. The residue is taken up

with water and ammonia solution added until a basic pH is obtained. The precipitate is filtered, washed with water, dried and recrystallised in 400 ml of methanol. White crystals are obtained which melt at $247^\circ-248^\circ$ C.

EXAMPLE 5

2-(4-chlorophenyl)-3-(2-oxo-1-pyrrolidinylmethyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine.

An intimate mixture is prepared of 4.8 g (0.02 mol) of 2-(4-chlorophenyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine and 2.53 g (0.022 mol) of N-hydroxymethyl-2-pyrrolidinone, and this is then introduced into 20 ml of concentrated sulphuric acid. The solution is stirred for one day at room temperature, then poured into 800 ml of water, and 55 ml of ammonia solution are added. The lactam is extracted with methylene chloride, the organic phase is washed, dried and evaporated, and the residue is purified by chromatography, eluting with a 70:30 ethyl acetate, toluene mixture. The white solid obtained melts at $186^\circ-187.5^\circ$ C.

EXAMPLE 6

2-(3,4-dimethylphenyl)-3-[N-(methyl)-3-methylbutanoylaminoethyl]-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine.

6.1. 20.5 g (0.188 mole) of 2-amino-5-methyl pyridine and 32 g (0.381 mole) of $NaHCO_3$ are added to a solution of 42 g (0.188 mole) of 1-(3,4-dimethylphenyl)-2-bromoethanone in 400 ml of 95% ethanol. The suspension is heated at reflux temperature for 6 hours, is cooled and is concentrated under reduced pressure. The residue is washed with water, with a mixture of ether/ethanol, with a mixture of ether/acetone and finally with ether. A yellow powder is obtained whose purity is sufficient to continue the synthesis.

M.p.: $157^\circ-160^\circ$ C.

6.2. 13.5 g (0.057 mole) of imidazopyridine obtained above (6.1.) are dissolved in 80 ml of acetic acid containing 20 ml of 37% formaldehyde in water. The solution is heated at 55° C. for 4 hours and is concentrated under reduced pressure. The residue is taken up with water and is treated with an excess of ammonia until basic pH is reached. The resulting suspension is stirred for 24 hours in the presence of 200 ml of CH_2Cl_2 , the insoluble material is collected by filtration through sintered glass and is washed with water and then with ether and dried.

An amorphous white powder is obtained.

M.p.: $209^\circ-210^\circ$ C.

6.3. 3.5 ml of concentrated sulfuric acid are added slowly dropwise to a solution of 20 ml isovaleronitrile containing 3.5 g (0.0131 mole) of the alcohol obtained above in 6.2. The mixture is stirred for 1.5 hours at

room temperature and then for 2 hours at 110° C. The suspension is cooled, is treated with 100 g of ice and then by an excess of ammonia until basic pH is reached. The insoluble material is extracted with CH_2Cl_2 and is purified by silica chromatography. The secondary amide (Ia) is obtained, in the form of a viscous oil whose hydrochloride melts at $217^\circ-218^\circ$ C.

6.4. 3.53 g (0.001 mole) of the secondary amide obtained above in 6.3. in solution in 35 ml of THF are added to a suspension of 1.16 g (0.0024 mole) of NaH (at 50% in oil) in 20 ml of THF containing 1.26 ml, i.e. 2.87 g (0.002 mole), of CH_3I . Stirring is maintained for 3 hours. The suspension is treated with 1 ml of methanol and is then concentrated under reduced pressure. The residue is taken up with water, the insoluble material is extracted with CH_2Cl_2 and is purified by silica chromatography.

Compound (I) is obtained. M.p.: $103^\circ-104^\circ$ C.

The hydrochloride of the compound melts at $162.5^\circ-163.5^\circ$ C.

EXAMPLE 7

2-(3,4-dimethylphenyl)-3-(N-methyl)-butanoylaminoethyl-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine.

7.1. 6 g (0.022 mole) of the alcohol obtained in 6.2. are suspended in 50 ml of butyronitrile, followed by the slow addition of 6 ml of concentrated H_2SO_4 . The mixture is stirred at room temperature for 1.5 hours and then it is heated at 140° C. for 0.5 hour. After cooling, supernatant is eliminated and the lower phase is treated with ice. After complete dissolution of the gum, the solution is treated with an excess of NH_4OH until strongly basic pH. The insoluble is extracted with CH_2Cl_2 and is purified by recrystallization in a mixture of cyclohexane and ethyl acetate. The secondary amide (Ia) is obtained, whose hydrochloride melts at $219^\circ-220^\circ$ C.

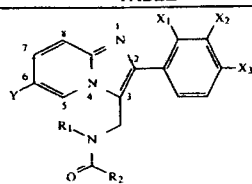
7.2. 3.49 g (0.0104 mole) of the amide obtained above in 7.1. are added to a suspension of 1.19 g of NaH (at 50% in oil) in 20 ml of dry THF containing 1.29 ml, i.e. 2.95 g (0.0208 mole) of CH_3I . The reaction mixture is diluted with 30 ml of THF. Stirring is maintained for 2 hours, 1 ml of methanol is added and the mixture is concentrated under reduced pressure. The residue is treated with water, the insoluble material is extracted with CH_2Cl_2 and is purified on silicagel chromatography.

An oil is obtained whose hydrochloride melts at $179^\circ-179.5^\circ$ C.

The table below shows the structures and melting points of other compounds according to the invention.

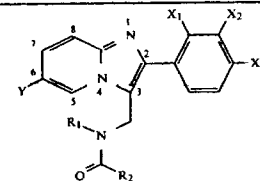
272

TABLE



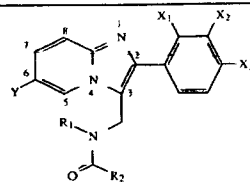
Compound	Y	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	m.p. (°C.)-Salt
1	H	H	H	Cl	H	CH ₃	205-206(b)
2	H	H	H	CH ₃	H	CH ₃	174-175(b)
3	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	218-218.5(b)
4	CH ₃	H	H	Cl	H	CH ₃	230-231(b)
5	CH ₃	H	H	Cl	H	C ₂ H ₅	190-191(b)
6 (Ex. 3)	CH ₃	H	H	Cl	H	iC ₄ H ₉	211-212(b)
7	CH ₃	H	H	Cl	H	nC ₄ H ₉	185-187(b)
8 (Ex. 1)	CH ₃	H	H	Cl	H	iC ₄ H ₉	172-173(b)
9	CH ₃	H	H	Cl	H	iC ₄ H ₉	192-194(b)
10	CH ₃	H	H	Cl	H	iC ₄ H ₉	226-228(b)
11 (Ex. 4)	CH ₃	H	H	Cl	H	C ₆ H ₅	247-248(b)
12	CH ₃	H	H	H	H	C ₆ H ₅	209-211(b)
13	CH ₃	H	H	Cl	H		209-210(b)
14	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	151-152(b)
15	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	199-200(b)
16	CH ₃	H	H	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	293-294(b)
17	CH ₃	H	H	Cl	nC ₄ H ₉	CH ₃	182-183(b)
18	CH ₃	H	H	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	149-150(b)
19	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	210-212(b)
20	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	nC ₃ H ₇	193-195(b)
21	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	iC ₃ H ₇	152-154(b)
22 (Ex. 2)	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	nC ₄ H ₉	158-160(b)
23	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	iC ₄ H ₉	160-162(b)
24	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	C ₆ H ₅	198-199(b)
25 (Ex. 5)	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	186-187.5(b)
26	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	145-146(b)
27	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	150-151(b)
28	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	iC ₄ H ₉	185-186(b)
29	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	nC ₅ H ₁₁	127-129(b)
30	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃		178-180(b)
31	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	nC ₆ H ₁₃	104-105(b)
32	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	126-127(b)
33	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	CH=CHCH ₃	225-227(b)
34	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	nC ₃ H ₇	135-136(b)
35	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	iC ₄ H ₉	93-95(b)
36	CH ₃	H	H	NO ₂	CH ₃	nC ₃ H ₇	154-156(b)
37	CH ₃	H	H	NO ₂	CH ₃	iC ₄ H ₉	157-159(b)
38	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	182-183(b)
39	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	120-122(b)
40	CH ₃	H	H	H	CH ₃	nC ₃ H ₇	125-126.5(b)
41	CH ₃	H	H	H	CH ₃	iC ₄ H ₉	154-156(b)
42	CH ₃	H	H	NHCOCH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	110-111(b)
43	CH ₃	H	H	NHCOCH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	183-185(b)
44	CH ₃	H	H	N(COCH ₃) ₂	CH ₃	nC ₃ H ₇	117-118(b)
45	CH ₃	H	H	NH ₂	CH ₃	iC ₄ H ₉	177.5-178.5(b)
46	CH ₃	H	H	NHCH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	176-177(b)
47	CH ₃	H	H	N(CH ₃) ₂	CH ₃	iC ₄ H ₉	117-118(b)
48	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	175-177(b)
49	CH ₃	H	H	nC ₄ H ₉	CH ₃	iC ₄ H ₉	72.5-73(b)
50	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	iC ₄ H ₉	99-101(b)
51	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	nC ₃ H ₇	108-110(b)
52	CH ₃	H	H	F	CH ₃	iC ₄ H ₉	184-185(b)
53	CH ₃	H	H	F	CH ₃	nC ₃ H ₇	157-158(b)
54	CH ₃	H	H	SCH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	102-104(b)
55	CH ₃	H	H	SCH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	128-129(b)

TABLE-continued



Compound	Y	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	m.p. (°C.)-Salt
56	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	129-131(b)
57	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	145-147(b)
58	H	H	H	Cl	CH ₃	iC ₄ H ₉	90-91(b)
59	H	H	H	Cl	CH ₃	nC ₃ H ₇	171-173(b)
60	Cl	H	H	Cl	CH ₃	iC ₄ H ₉	176-177(b)
61	Cl	H	H	Cl	CH ₃	nC ₃ H ₇	188-189(b)
62	Cl	H	H	F	CH ₃	nC ₃ H ₇	154-155(b)
63	Cl	H	H	F	CH ₃	iC ₄ H ₉	173-174(b)
64	Cl	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	nC ₃ H ₇	134-136(b)
65	Cl	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	iC ₄ H ₉	111-112(b)
66	Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	164-165(b)
67	Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	154-155(b)
68	Cl	H	H	OCH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	152-153(b)
69	Cl	H	H	OCH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	131-132(b)
70	Cl	H	H	SCH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	139-141(b)
71	Cl	H	H	SCH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	135-136(b)
72	CH ₃	H	H	Cl	H	nC ₃ H ₇	164-166(b)
73	CH ₃	H	H	Cl	H	nC ₆ H ₁₃	159-161(b)
74	CH ₃	H	H	Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅	194-195(b)
75	CH ₃	H	H	Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅	179-180(b)
76	CH ₃	H	H	Cl	H	4-Cl-C ₆ H ₄	252-254(b)
77	CH ₃	H	H	Cl	H	CO ₂	228-230(b)
78	CH ₃	H	H	nC ₄ H ₉	H	iC ₄ H ₉	118.5-119.5(b)
79	CH ₃	H	H	F	H	iC ₄ H ₉	188-190(b)
80	CH ₃	H	H	F	H	nC ₃ H ₇	140-141(b)
81	CH ₃	H	H	SCH ₃	H	iC ₄ H ₉	183-184(b)
82	CH ₃	H	H	SCH ₃	H	nC ₃ H ₇	170-172(b)
83	CH ₃	H	H	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	161-162(b)
84	CH ₃	H	H	CH ₃	H	nC ₃ H ₇	170-171(b)
85	H	H	H	Cl	H	iC ₄ H ₉	175-176(b)
86	H	H	H	Cl	H	nC ₃ H ₇	198-199(b)
87	Cl	H	H	Cl	H	iC ₄ H ₉	223.5-224(b)
88	Cl	H	H	Cl	H	nC ₃ H ₇	217-218(b)
89	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	nC ₃ H ₇	150-151(b)
90	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	iC ₄ H ₉	154-155(b)
91	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	nC ₃ H ₇	143-144(b)
92	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	iC ₄ H ₉	171-172(b)
93	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	H	nC ₃ H ₇	209-211(b)
94	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	H	iC ₄ H ₉	175-176(b)
95	CH ₃	H	H	NO ₂	H	nC ₃ H ₇	210-212(b)
96	CH ₃	H	H	NO ₂	H	iC ₄ H ₉	200-222(b)
97	CH ₃	H	H	H	H	nC ₃ H ₇	155-156(b)
98	CH ₃	H	H	H	H	iC ₄ H ₉	(a)137-139(b) (b)168-171(b)
99	CH ₃	H	H	NHCOCH ₃	H	nC ₃ H ₇	204-205(b)
100	CH ₃	H	H	NHCOCH ₃	H	iC ₄ H ₉	183-185(b)
101	Cl	H	H	F	H	nC ₃ H ₇	193-194(b)
102	Cl	H	H	F	H	iC ₄ H ₉	208-209(b)
103	Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	nC ₃ H ₇	181-182(b)
104	Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	iC ₄ H ₉	188-189(b)
105	Cl	H	H	CH ₃	H	nC ₃ H ₇	191-192(b)
106	Cl	H	H	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	203-204(b)
107	Cl	H	H	OCH ₃	H	nC ₃ H ₇	183-184(b)
108	Cl	H	H	OCH ₃	H	iC ₄ H ₉	195-196(b)
109	Cl	H	H	SCH ₃	H	nC ₃ H ₇	204-205(b)
110	Cl	H	H	SCH ₃	H	iC ₄ H ₉	207-208(b)
111	CH ₃	H	H	SCH ₃	nC ₃ H ₇	iC ₄ H ₉	90-91(b)
112	CH ₃	H	H	SC ₂ H ₅	H	iC ₄ H ₉	149-150(b)
113	CH ₃	H	H	SC ₂ H ₅	CH ₃	iC ₄ H ₉	118.5-119.5(b)
114	H	H	H	CH ₃	H	nC ₃ H ₇	158-159(b) 247-248(b)
115	H	H	H	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	170-171(b)
116	H	H	H	CH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	115.5-116(b)
117	H	H	H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	87.5-88.5(b)
118	H	H	H	SCH ₃	H	nC ₃ H ₇	184.5-185.5(b)
119	H	H	H	SCH ₃	H	iC ₄ H ₉	170-170.5(b)
120	H	H	H	SCH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	125-126(b)

TABLE-continued



Compound	Y	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	m.p. (°C.)-Salt
121	H	H	H	SCH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉	101-102(*)
122	H	H	H	OCH ₃	H	n-C ₇ H ₇	169-170(b)
123	H	H	H	OCH ₃	H	i-C ₄ H ₉	157-158(b)
124	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	n-C ₇ H ₇	102.5-103(b) 131-132(*)
125	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉	117-118(*)
126	H	H	H	NO ₂	H	n-C ₇ H ₇	176.5-177(b)
127	H	H	H	NO ₂	H	i-C ₄ H ₉	198-199(b)
128	H	H	H	NO ₂	CH ₃	n-C ₇ H ₇	139.5-140(b)
129	H	H	H	NO ₂	CH ₃	i-C ₄ H ₉	110.5-111(b)
130	H	H	H	NH ₂	CH ₃	n-C ₇ H ₇	186-187(*)
131	H	H	H	NH ₂	CH ₃	i-C ₄ H ₉	174-175(*)
132	H	H	H	NHCH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉	156-157(*)
133	H	H	H	N(CH ₃) ₂	CH ₃	i-C ₄ H ₉	116-118(*)
134	H	H	H	NCOCH ₃ CH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉	170-171(*)
135	H	H	H	NHCH ₃	CH ₃	n-C ₇ H ₇	184-185(b) 168-169(*)
136	H	H	H	N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₇ H ₇	125-126(b) 85-87(*)
137	CH ₃	Cl	H	Cl	CH ₃	n-C ₇ H ₇	146-147(*)
138	CH ₃	H	Cl	Cl	CH ₃	n-C ₇ H ₇	124-125(b)
139	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃	n-C ₇ H ₇	84-85(b)
140	CH ₃	Cl	H	H	CH ₃	n-C ₇ H ₇	185-186(b)
141	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	n-C ₇ H ₇	94.5-95(b)
142	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	n-C ₇ H ₇	165-166(*)
143	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	n-C ₇ H ₇	129-129.5
144 (Ex. 7)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	n-C ₇ H ₇	181.5-182(*)
145	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉	111-112(*)
146 (Ex. 6)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉	162.5-163.5(*)
147	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	n-C ₇ H ₇	168-168.5(*)
148	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	n-C ₇ H ₇	124.5-125(b)
149	CH ₃	Cl	H	Cl	H	n-C ₇ H ₇	164-166(b)
150	CH ₃	H	Cl	Cl	H	n-C ₇ H ₇	160-161(b)
151	CH ₃	H	Cl	H	H	n-C ₇ H ₇	154-155(b)
152	CH ₃	Cl	H	H	H	n-C ₇ H ₇	178-179(b)
153	CH ₃	H	CH ₃	H	H	n-C ₇ H ₇	141-142(b)
154	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	n-C ₇ H ₇	157.5-158.5(*)
155	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	n-C ₇ H ₇	160-161(b)
156	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₇ H ₇	219-220(*)
157	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	166-167(b)
158	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	217-218(*)
159	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	n-C ₇ H ₇	200-201(*)
160	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₇ H ₇	154.5-155(b)
161	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₇ H ₇	146.5-147(b)
162	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	n-C ₇ H ₇	136-137(*)

Notes:
n-C₇H₇, i-C₄H₉, n-C₇H₇, and the like, denote linear C₇, C₄, C₇ chains, and the like.
i-C₄H₉ and n-C₇H₇ denote isopropyl and isobutyl, respectively.
i-C₄H₉ denotes isobutyl.



S denotes cyclohexyl.

C₆H₅ and 4-Cl-C₆H₄ denote phenyl and para-chlorophenyl, respectively.
(α) and (β): the two melting points correspond to two crystalline modifications.
(b) base
(*) hydrochloride.

The compounds of the invention form the subject of pharmacological experiments which demonstrated their value as substances having therapeutic activities.

Acute toxicity

This was determined in mice, intraperitoneally. The LD₅₀ values are greater than 500 mg/kg.

Antagonism towards clonic convulsions induced by Cardiazol® in mice

The experiment is modelled on the procedure described by Goodman et al., J. Pharm. Exp. Ther., 108, 168-176. The mice received the products to be tested, or the solvent alone, intraperitoneally 30 minutes before the injection of 35 mg/kg of Cardiazol® intravenously. The animals are then observed for one hour and, for each batch, the percentage of mice showing clonic convulsions is noted (100% of clonic convulsions and 10 to 20% of tonic convulsions in the control animals).

For each dose, the percentage protection relative to the control animals is calculated, and this enables the AD₅₀, the dose which protects 50% of the animals as regards the convulsant effects of Cardiazol®, to be calculated graphically. The AD₅₀ values of the compounds of the invention are situated between 0.01 and 30 mg/kg.

"Burying" test in mice

This test is modelled on the method described by Pinel J. P. J., Treit D., Ladak F. and MacLennan A. J. in Animal Learning and behaviour, 8, 447-451, (1980).

The presence of foreign bodies in the customary environment of an animal constitutes an aversive situation, to which the animal reacts by burying the subject of the attack (glass balls) in the sawdust in its cage.

Anxiolytic substances have the effect of reducing the apprehension caused by the presence of the foreign bodies: the animals bury less. The number of balls remaining unburied is then counted.

The products to be studied are administered to male CD1 strain mice (Charles River) 30 minutes (intraperitoneally), or 60 minutes (orally) before the latter are placed in cages containing 25 glass balls. After 30 minutes, the number of balls remaining unburied is counted. A percentage is calculated between the treated and control animals.

The AD₅₀, 50% active dose, which is the dose of compound (in mg/kg) reducing by one half the number of balls buried, is thus determined, in comparison with the control animals. The AD₅₀ values of the compounds of the invention are situated between 0.1 and 30 mg/kg intraperitoneally.

Action on the electrocorticogram of ventilated curarised rats

The sedative or hypnotic activity of the compounds was determined by observing their action on the electrocorticogram of rats according to the method described by H. Depoortere, Rev. E. G. Neurophysiol., 10, 3, 207-214 (1980) and by H. Depoortere and M. Decobert, J. Pharmacol. (Paris), 14, 2, 195-265 (1983).

The products to be studied were administered intraperitoneally at doses increasing from 1 to 30 mg/kg. They induce sleep traces from doses ranging from 0.01 to 30 mg/kg.

Effects on the duration of the "sleep" induced by sodium 4-hydroxybutyrate

This action was determined by the influence of a compound on the duration of the "sleep" induced by sodium 4-hydroxybutyrate (GHB) in curarised rats.

The animals used are male Charles River strain rats weighing 200±20 g. The animals, curarised with alloxerin in the proportion of 1 mg/kg i.p., are placed under artificial respiration using a mask applied to the muzzle

(respiratory frequency=50/minute; respiratory volume=14 ml).

The oesophagus is ligatured beforehand in order to avoid the entry of air into the stomach.

Frontoparietal and occipital cortical electrodes enable the electrocorticographic activity to be recorded on a Grass model 79 P polygraph at a speed of 6 mm/sec.

The preparation of the animal is performed under local anaesthesia (2% strength xylocaine). The rats are maintained throughout the experiment at constant temperature (37.5° C.). Ten minutes after completing the preparation of the rat, a 200 mg/kg dose of sodium 4-hydroxybutyrate is injected intravenously at the tail. A 10 mg/kg dose of the compound to be studied is administered intraperitoneally 3 minutes after the administration of the sodium 4-hydroxybutyrate. Evaluation of the traces in performed in 15-minute periods during 75 minutes after the injection of GHB. During this period of analysis, the total duration of the "sleep" is determined. A series of 15 controls enables the duration of the "GNB sleep" to be precisely defined.

Statistical analysis of the results is carried out by means of the Man-Whitney "U" test.

Some compounds reduce the effects of GHB (up to 40% decrease in the duration of sleep at a dose of 10 mg/kg), while others potentiate these effects (up to 40% increase at a dose of 10 mg/kg). It is also observed that these effects can be opposite, according to whether the compounds are administered at high doses or low doses.

Stress-induced ulcer

The technique used is that of Senay and Levine, Pro. Soc. Exp. Biol. 1967, 124, 1221-1223 and Peptic Ulcers, edited by C. J. PFEIFFER, pp. 92-97, on Wistar female rats weighing 120-210 g, fasted for 20 hours and distributed in random groups.

The animals are put under restraint in cylindrical boxes 20 cm x 5 cm, and placed in a cold room in which the temperature is maintained at 2°-4° C.

The compounds to be studied are administered orally in the proportion 10, 30 and 100 mg/kg immediately before putting the animals under restraint, the control rats receiving only the placebo.

2 hours later, the animals are sacrificed by inhalation of chloroform.

The stomachs are removed and the degree of ulceration noted. The compounds of the invention significantly reduced the stress-induced ulcers.

Analgesic activity

The analgesic activity of the compounds was shown by the "writhing" test described by Koster et al (Fed. Proc., 18, 412, 1959). Fasting mice were administered at 1% in tween 80, at a dose of 0.2 ml per 20 g of body weight; 30 minutes later acetic acid (a 0.6% solution is a mixture of carboxymethyl-cellulose and Tween 80, at a dose of 10 ml/kg of body weight) is injected intraperitoneally. The number of writhings is counted within 15 minutes.

The percentage of protection is determined with respect to control animals, and the "effective dose 50 percent" (ED₅₀) is calculated graphically.

The ED₅₀ of the compounds of the invention is in the range of 5 to 100 mg/kg.

The results of these different tests show that the compounds of the inventions possess anxiolytic, sleep-induc-

27A

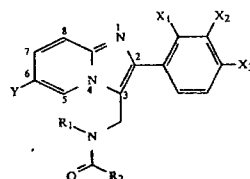
ing, hypnotic, anticonvulsant, analgesic and anti-ulcer properties, the compounds of the invention are useful for treating anxiety states, sleep disorders and other neurological and psychiatric conditions, for treating disorders of attentiveness, specially for combatting behavioural disorders which can be ascribed to cerebral vascular damage and cerebral sclerosis in geriatrics, and also for treating absent-mindedness due to cranial trauma, for treating metabolic encephalopathies, and for treating various pains and aches, and stress induced-ulcers.

The compounds of the invention can take any suitable form for oral or parenteral administration, for example the form of tablets, dragees, gelatin capsules, solutions to be taken by mouth or injectable solutions, and the like, in combination with any suitable excipient.

The daily dosage can range from 0.1 to 100 mg.

We claim:

1. Imidazo[1,2-a]pyridine of the formula



in which each of X₁, X₂, X₃, independently of each other is hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkyl, methoxy, methylthio, ethylthio, methylsulphonyl, nitro,

amino, methylamino, dimethylamino, acetylamino and diacetylamino,

Y is selected from hydrogen, chlorine and methyl, R₁ is selected from hydrogen, C₁-C₄ alkyl and benzyl,

R₂ is selected from C₁-C₄ alkyl, cyclohexyl, trichloromethyl, 1-propenyl, allyl, phenyl, 4-chlorophenyl and benzyl, or

R₁ and R₂ together represent a divalent C₃-C₅ aliphatic group, and their pharmaceutically acceptable acid salts.

2. Compound according to claim 1, wherein at least one of X₁, X₂ and X₃ is selected from chlorine, methyl, methoxy and methylthio, Y is selected from hydrogen, chlorine and methyl, R₁ is selected from hydrogen and methyl, and R₂ is selected from propyl and isobutyl.

3. An anxiolytic pharmaceutical composition which comprises an effective amount of a compound as claimed in claim 1 in association with a pharmaceutically acceptable excipient.

4. A sleep-inducing or hypnotic pharmaceutical composition which comprises an effective amount of a compound as claimed in claim 1 in association with a pharmaceutically acceptable excipient.

5. An anticonvulsant pharmaceutical composition which comprises an effective amount of a compound as claimed in claim 1 in association with a pharmaceutically acceptable excipient.

6. An analgesic pharmaceutical composition which comprises an effective amount of a compound as claimed in claim 1 in association with a pharmaceutically acceptable excipient.

7. An anti-ulcer pharmaceutical composition which comprises an effective amount of a compound as claimed in claim 1 in association with a pharmaceutically acceptable excipient.

• • • • •

United States Patent [19]
George et al.

[11] Patent Number: **4,767,755**
[45] Date of Patent: **Aug. 30, 1988**

[54] **3-(ACYLAMINOMETHYL)IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

[75] Inventors: **Pascal George**, Vitry Sur Seine;
Claudie Giron, Antony; **Jacques Froissant**, Moret, all of France

[73] Assignee: **Synthelabo**, Paris, France

[21] Appl. No.: **10,703**

[22] Filed: **Feb. 4, 1987**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Feb. 5, 1986 [FR] France 86 01553

[51] Int. Cl.⁴ **A61K 31/44; A61K 31/535; C07D 471/04**

[52] U.S. Cl. **514/212; 514/253; 514/300; 514/228.2; 514/233.2; 540/524; 544/58.4; 544/58.6; 544/127; 544/362; 546/121**

[58] Field of Search **540/524; 544/58.4, 58.6, 544/127, 362; 546/121; 514/212, 222, 232, 234, 253, 300**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,650,796 3/1987 George et al. **514/300**

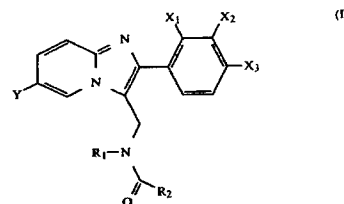
FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0033094 8/1981 European Pat. Off. .
991589 5/1965 United Kingdom .

Primary Examiner—**Robert W. Ramsuer**
Attorney, Agent, or Firm—**Wegner & Bretschneider**

[57] **ABSTRACT**

A compound which is a 3-(acylaminomethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine derivative of formula (I)



or a pharmacologically acceptable acid addition salt is useful in therapy.

3 Claims, No Drawings

4,767,755

1

3-(ACYLAMINOMETHYL)IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The present invention provides compounds which are 3-(acylaminomethyl)imidazo[1,2-a]pyridine derivatives of formula (I) given in the scheme given below, in which R₁ denotes hydrogen; linear or branched C₁-C₄ alkyl; or benzyl; R₂ denotes linear or branched C₁-C₆ alkyl; cyclohexyl; trichloromethyl; 1-propenyl; allyl; phenyl; 4-chlorophenyl; or benzyl; or alternatively R₁ and R₂ together denote a C₃-C₅ aliphatic chain; X denotes halogen; C₁-C₃ alkyl; methylthio; trifluoromethyl; optionally esterified carboxy group of formula COOR in which R denotes hydrogen or C₁-C₆ alkyl; cyano; optionally mono- or dialkylated aminocarbonyl of formula CONR₃R₄ in which R₃ and R₄ independently denote hydrogen or C₁-C₄ alkyl or together denote a chain of formula -(CH₂)₂-Z-(CH₂)₂- in which Z denotes a direct bond, oxygen, sulphur or a divalent group of formula -CH₂-, -NH- or -N(C₁-C₄ alkyl)-; alkylamino of formula NHR₅ in which R₅ denotes C₂-C₆ alkyl; or a dialkylamino of formula NR₆R₇ in which R₆ and R₇ independently denote C₂-C₆ alkyl or together denote a chain of formula -(CH₂)₂-Z-(CH₂)₂- in which Z denotes a direct bond, oxygen, sulphur or a divalent group of formula -CH₂-, -NH- or -N(C₁-C₄ alkyl)-; and Y denotes hydrogen; halogen; methyl; trifluoromethyl; optionally esterified carboxy group of formula COOR₈ in which R₈ denotes hydrogen or C₁-C₆ alkyl; cyano; optionally mono- or dialkylated amino carbonyl of formula

2

CONR₉R₁₀ in which R₉ and R₁₀ independently denote hydrogen or C₁-C₄ alkyl; or optionally mono- or dialkylated amino of formula NR₁₁R₁₂ in which R₁₁ and R₁₂ independently denote hydrogen or C₁-C₄ alkyl; with the exclusion of compounds in which X denotes halogen; alkyl; or methylthio and Y denotes hydrogen; halogen or methyl; or their pharmacologically acceptable acid addition salts.

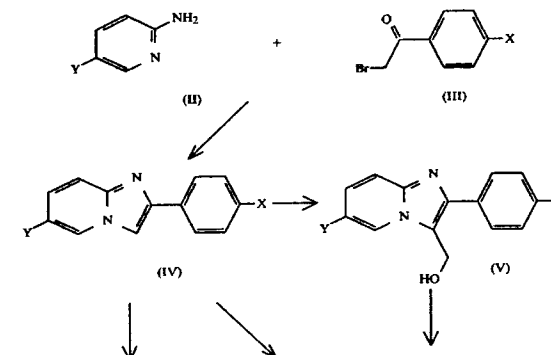
The preferred compounds are those in which R₁ denotes hydrogen or methyl and R₂ denotes propyl or isobutyl.

The compounds of the invention can be prepared according to the following scheme.

A 2-aminopyridine of formula (II), bearing a substituent Y, is reacted with a 2-bromoethanone of formula (III) bearing the substituent X, preferably in a protic solvent such as an aliphatic alcohol and in a heated state and in the absence or presence of a base such as an alkali metal carbonate or hydrogen carbonate. The imidazo[1,2-a]pyridine of formula (IV) thereby obtained is hydroxymethylated, for example by means of formaldehyde in a solvent of the carboxylic acid type, such as acetic acid, or any other equivalent means, to obtain an alcohol of formula (V).

The alcohol of formula (V) can also be obtained from the imidazo[1,2-a]pyridine of formula (IV) in two stages, the first being a formylation, for example by means of a reagent which can be obtained by the action of oxalyl chloride on dimethylformamide. After hydrolysis, an aldehyde is obtained which, in the second stage, is reduced to the corresponding alcohol of formula (V), in a known manner, for example by the action of an alkali metal borohydride.

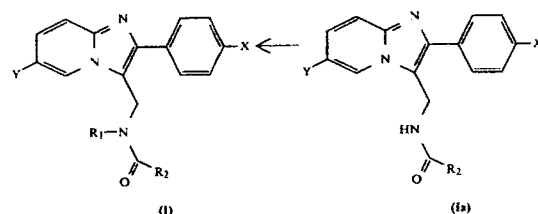
SCHEME



D4

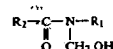
276

SCHEME



The alcohol (V) is then reacted with a nitrile of formula R_2-CN in an acid medium, for example an acetic or sulphuric acid medium, preferably at a temperature of from 0° to 150° C., depending on the nitrile used. After hydrolysis, a compound of formula (Ia), in which the substituent R_1 is hydrogen, is obtained. If desired, it is possible to alkylate or benzylate this compound in a known manner, for example with a halide of formula R_1-hal in the presence of an alkali metal hydride, and in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, to yield a compound of formula (I) in which R_1 is an alkyl or benzyl group.

The compounds of formula (I) can also be prepared in two stages by reacting the imidazopyridine of formula (IV) with an amide of formula



in which R_1 and R_2 are as defined above. The reaction is generally performed at room temperature, preferably in the presence of concentrated sulphuric acid and optionally with a cosolvent such as glacial acetic acid.

It is also possible to prepare compounds of formula (Ia) by reacting the imidazopyridine of formula (IV) with a nitrile of formula R_2-CN and paraformaldehyde, generally in the heated state, preferably in acetic acid medium and in the presence of sulphuric acid.

The compound (Ia) obtained after hydrolysis can then, if so desired, be alkylated or benzylated as described above.

The compounds of formula (I) in which X and/or Y denote an amino group may be obtained by reduction of the corresponding nitro compounds, for example using a metal such as iron or zinc, in a protic or acidic solvent such as ethanol or acetic acid, or alternatively with tin derivatives such as stannous chloride.

The compounds of formula (I) in which X and/or Y denote an alkylamino or dialkylamino group may be obtained, either by alkylation of the primary amine, for example by means of an alkyl halide in the presence of a tertiary base, or by reductive amination, for example by means of an aldehyde and alkali metal borohydride in a neutral or acid protic medium.

These amino derivatives can, of course, also be obtained directly from the compounds of formulae (II) and (III) in which X denotes NHR_3 or NR_4R_7 and Y denotes $NR_{11}R_{12}$ from the outset, as specified in the reaction scheme above.

The compounds of formula (I) in which X and/or Y denote cyano can be obtained by reaction or the compounds of formula (I), in which X and/or Y denote

-continued

halogen, especially iodine, with a cyanide, for example a metal cyanide such as cuprous cyanide, generally in an organic solvent such as pyridine or dimethylformamide. They can also be obtained directly from the compounds of formulae (II) and (III) in which X and/or Y denote cyano from the outset, as specified in the reaction scheme above.

The compounds of formula (I) in which X and/or Y denote carboxylate of formula CO_2R can be obtained by reaction of the compounds of formula (I) in which X and/or Y denote cyano with gaseous hydrochloric acid in the corresponding alcohol of formula ROH as solvent, followed by hydrolysis. They can also be obtained directly from the compounds of formulae (II) and (III) in which X and/or Y denote carboxylate from the outset, as specified in the reaction scheme above.

The compounds of formula (I) in which X and/or Y denote carboxyl or carboxamide may be obtained by hydrolysis, preferably acid hydrolysis, of the corresponding compounds of formula (I) in which X and/or Y denote cyano. The hydrolysis can be carried out, for example, in an hydrochloric acid medium, in the heated state, alone or with an acidic organic cosolvent such as acetic acid, and at a temperature of from 60° to 120° C.

The compounds of formula (I) in which X denotes a group $CONR_3R_4$ and/or Y denotes a group $CONR_9R_{10}$ can be obtained by amidation of the corresponding acids, for example by reaction of the compounds of formula (I), in which X and/or Y denote a group of formula CO_2H , with carbonyl diimidazole in an inert solvent such as tetrahydrofuran, followed by aminolysis of the intermediate imidazolidine obtained in situ by means of an amine of formula R_3R_4HN or $R_9R_{10}NH$ respectively, in which the substituents R_3 , R_4 , R_9 and R_{10} correspond to the definitions given above.

More especially, the compounds of formula (I) in which X and/or Y denote $CONH_2$ can also be prepared, either by partial hydrolysis of the corresponding nitriles, or by reaction of the same nitriles, for example with gaseous hydrochloric acid in formic acid.

The examples which follow illustrate the preparation of a few compounds according to the invention. The microanalyses and the IR and NMR spectra confirmed the structures of the products obtained.

EXAMPLE 1

N-[[2-(4-Methylphenyl)-6-trifluoromethylimidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

1.1.

2-(4-Methylphenyl)-6-trifluoromethylimidazo[1,2-a]pyridine

10 g (0.0616 mole) of 2-amino-5-trifluoromethylpyridine and 17.5 g (0.0616 mole) of 1-bromo-2-(4-methylphenyl)-2-ethanone are mixed in 200 ml of n-propanol and the solution is heated to reflux. At the end of the reaction, the reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the evaporation residue taken up with water and treated with an excess of ammonia solution until the pH is basic. The imidazopyridine is extracted with dichloromethane and purified by chromatography. 11.95 g (56%) of white solid are obtained. M.p. 187°-188° C.

1.2.

2-(4-Methylphenyl)-6-trifluoromethylimidazo[1,2-a]pyridine-3-methanol

13.8 g (0.0463 mole) of imidazopyridine prepared according to 1.1. and 32 ml of 37% strength formaldehyde in water are dissolved in 160 ml of acetic acid. This solution is maintained at 60° C. for 3 hours and the solvent is then driven off under reduced pressure. The evaporation residue is taken up with 70 ml of water, 21 ml of caustic soda and 260 ml of dichloromethane. The two-phase mixture is stirred for 1 hour and the insoluble material is then separated by filtration, washed with acetone and then ether and dried. 6.17 g of the expected alcohol (44%) are obtained. M.p. 216°-218° C.

1.3.

N-[[2-(4-Methylphenyl)-6-trifluoromethylimidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

6.1 g (0.02 mole) of the alcohol obtained according to 1.2. and 40 ml of isovaleronitrile are introduced into a 250-ml round-bottomed flask. The suspension is heated to 100° C. and 5.7 ml of concentrated sulphuric acid are added to it dropwise. All the reagents go into solution, and a precipitate then appears. Ice is then added and the medium is diluted with water and treated with ammonia solution (until pH > 8), and the amide is extracted with dichloromethane.

5.9 g (80%) of product are finally collected. M.p. 212°-213° C.

1.4.

N-[[2-(4-Methylphenyl)-6-trifluoromethylimidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

1.23 g (0.0256 mole) of 50% strength sodium hydride in oil is suspended in 40 ml of tetrahydrofuran with 2 ml of dimethylformamide. There is added to this a solution of 60 ml tetrahydrofuran and 3 ml of dimethylformamide containing 5 g (0.0128 mole) of amide prepared according to 1.3. and 1.6 ml of methyl iodide. The mixture is stirred until the evolution of gas has ceased, and then for a further 1 hour, and is concentrated under reduced pressure. The evaporation residue is taken up with water and the tertiary amide extracted with dichloromethane. After drying, 5 g (96%) of amide are obtained. M.p. 196°-197° C.

EXAMPLE 2

N-[[2-(4-Methylphenyl)-6-nitroimidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

2.1. 2-(4-Methylphenyl)-6-nitroimidazo[1,2-a]pyridine
81 g (0.38 mole) of 1-bromo-2-(4-methylphenyl)-2-ethanone and 53 g (0.38 mole) of 2-amino-5-nitropyridine are reacted in 900 ml of n-propanol. The solution is maintained under reflux, the reaction being followed by thin layer chromatography. When there is no further change, the mixture is evaporated to dryness. The residue is taken up with water and treated with ammonia solution until the pH > 8. The insoluble material is filtered off and dried, and then treated with dichloromethane. The insoluble portion is recrystallized in ethyl acetate, which yields a first crop. The mother liquors are then combined with the portion soluble in dichloromethane, the mixture is concentrated and a second crop of product is obtained. The two crops are purified separately by chromatography. 22 g (23%) of yellow solid are obtained overall. M.p. 205°-206° C.

2.2.

2-(4-Methylphenyl)-6-nitroimidazo[1,2-a]pyridine-3-methanol

14 g (0.056 mole) of imidazopyridine prepared according to 2.1. and 45 ml of 37% strength aqueous formaldehyde are added successively to 200 ml of acetic acid. The solution is heated to 60° C. for 4 hours. At the end of the reaction, the solvent is evaporated off under reduced pressure and the solid residue treated with 76 ml of water, 25 ml of caustic soda and 310 ml of dichloromethane. This two-phase mixture is stirred for 1 hour, then treated with an excess of ammonia solution and stirred for a further 1 hour. The insoluble material is collected by filtration and washed with water, then ethyl acetate and ether. 11.5 g (73%) of alcohol are obtained. M.p. 236°-238° C.

2.3.

N-[[2-(4-Methylphenyl)-6-nitroimidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

6.88 g (0.0242 mole) of alcohol prepared according to 2.2. and 40 ml of isovaleronitrile are introduced into a 100-ml round-bottomed flask, and the solution is brought to 100° C. 6.7 ml of sulphuric acid are added dropwise to this suspension and the mixture is left with stirring until 2 phases are obtained. The upper phase is removed and the remainder of the reaction mixture treated with ice, then diluted with water and treated with concentrated ammonia solution until the pH > 8. The insoluble material is filtered off and washed with dichloromethane and then with water, acetone and finally ether.

6.92 g of pure product are obtained. 2.24 g are recovered by partial evaporation of the dichloromethane. The two batches are combined and the product is recrystallized in ethyl acetate. M.p. 239°-241° C.

EXAMPLE 3

N-[[2-(4-Methylphenyl)-6-aminoimidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-methylbutanamide

1 g (0.0026 mole) of amide prepared according to 2.3. and 2.5 g of stannous chloride are introduced into 25 ml of ethanol. The mixture is heated to 70° C. for 3 h, and

then evaporated to dryness. The residue is taken up with water and 1N ammonia solution and the product extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over sodium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The evaporation residue is purified by column chromatography. M.p. 245°-247° C.

EXAMPLE 4

N-[[6-Methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

4.1.

6-Methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine

24 g (0.077 mole) of 1-bromo-2-(4-trifluoromethylphenyl)-ethanone, 8.4 g (0.077 mole) of 2-amino-5-methylpyridine and 13 g of sodium bicarbonate are mixed in 210 ml of 95% strength ethanol, and this suspension is heated under reflux until the evolution of gas has ceased. The solvent is then evaporated off under reduced pressure and the evaporation residue is taken up with water and dichloromethane. The organic phase is decanted and dried over magnesium sulphate, and the solvent is removed by evaporation under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography.

18.4 g (78%) of imidazopyridine are obtained. M.p. 216°-217° C.

4.2.

6-Methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-methanol

18 g (0.065 mole) of imidazopyridine obtained according to 4.1. and 46 ml of 37% strength formaldehyde in water are dissolved in 230 ml of acetic acid. The mixture is maintained at 60° C. until the starting substance has disappeared (followed by thin layer chromatography), and is then concentrated under reduced pressure. The residue is taken up with 90 ml of water, 29 ml of caustic soda and 360 ml of dichloromethane, and the mixture is stirred for 4 hours. The insoluble material is collected by filtration and washed with water, acetone and ether. 14 g (70%) of alcohol are obtained. M.p. 225°-226° C.

4.3.

N-[[6-Methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-3-methylbutanamide

7 g (0.0228 mole) of alcohol obtained according to 4.2. and 40 ml of isovaleronitrile are introduced into a 250-ml round-bottomed flask. This suspension is heated to 100° C. and 6.5 ml of sulphuric acid are added to it dropwise. All the reagents go into solution, and a precipitate then appears. The medium is diluted with ice and then water, and the solution is then treated with ammonia solution until the pH > 8 and finally with 200 ml of dichloromethane. The organic phase is decanted and dried over sodium sulphate.

After filtration and evaporation of the solvent, 8 g (90%) of amide are obtained. M.p. 200°-202° C.

4.4.

N-[[6-Methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

5 g (0.128 mole) of the secondary amide obtained according to 4.3. and 1.6 ml of methyl iodide dissolved in 63 ml of a tetrahydrofuran/dimethylformamide (95:5) mixture are added to a suspension of 1.23 g (0.0256 mole) of 50% strength sodium hydride in oil in a mix-

ture of 40 ml of tetrahydrofuran and 2 ml of dimethylformamide. After the evolution of gas has ceased, stirring is maintained for 1 hour and 1 ml of methanol is then added. The solvent is evaporated off under reduced pressure, the evaporation residue taken up with water and the tertiary amide extracted with dichloromethane.

4.5 g (87%) of tertiary amide are obtained. M.p. 129°-130° C.

EXAMPLE 5

Ethyl

4-{6-methyl-3-[(3-methylbutanoyl)aminomethyl]imidazo[1,2-a]pyrid-2-yl}benzoate

5.1. Ethyl

4-(6-methylimidazo[1,2-a]pyrid-2-yl)benzoate

67 g (0.62 mole) of 2-amino-5-methylpyridine, 86 g (1.02 mole) of sodium bicarbonate and 143 g (0.527 mole) of ethyl 4-(2-bromoacetyl)benzoate are introduced into 1 l of ethanol. The mixture is brought to reflux for 3 hours and left standing for 19 hours, and the solid formed is recovered by filtration, washed copiously with water and dried. It is recrystallized in a dichloromethane/methanol mixture. M.p. 228°-230° C.

5.2. Ethyl

4-(3-hydroxymethyl-6-methylimidazo[1,2-a]pyrid-2-yl)benzoate

31 g (0.1 mole) of the benzoate obtained according to 5.1. and 81 g (1 mole) of 37% strength formaldehyde in water are added successively to 200 ml of acetic acid. Stirring is maintained for several hours and the acetic acid is then evaporated off. The evaporation residue is taken up with water and then with an excess of ammonia solution until the pH is basic. The solid is extracted with dichloromethane and recrystallized in a dichloromethane/ether mixture. M.p. 157°-159° C.

5.3. Ethyl

4-{6-methyl-3-[(3-methylbutanoyl)aminomethyl]imidazo[1,2-a]pyrid-2-yl}benzoate

20 ml of isovaleronitrile and 5 g (0.016 mole) of alcohol prepared according to 5.2. are mixed, 4 ml of concentrated sulphuric acid are then added dropwise and the reaction medium is heated to 100° C. until 2 phases are formed. The lower phase is treated with 100 g of ice, and diluted with water or treated with ammonia solution until the pH is basic. The amide is extracted with dichloromethane and purified by chromatography. A white solid is obtained. M.p. 230°-231° C.

EXAMPLE 6

N-[[6-Methyl-2-[4-(1-piperidyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

6.1. 6-Methyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine

59.5 g (0.2 mole) of 1-bromo-2-(4-nitrophenyl)-2-ethanone, 21.6 g (0.2 mole) of 2-amino-5-methylpyridine and 34 g of sodium bicarbonate are reacted in 200 ml of 95% strength ethanol. Stirring and refluxing are maintained for 3 hours, and the reaction mixture is then cooled and the ethanol evaporated off under reduced pressure. The evaporation residue is stirred in 700 ml of water at 70° C. for 3 hours, and the insoluble material is then filtered off, washed with 50 ml of ethanol and then ether and dried. M.p. 237°-239° C.

6.2.

6-Methyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-methanol

50 g (0.2 mole) of imidazopyridine obtained according to 6.1. and 140 ml of 37% strength aqueous formaldehyde are mixed in 700 ml of glacial acetic acid, and the solution is brought to 60° C. for 3 hours. The solvent is then evaporated off under reduced pressure and the evaporation residue taken up with water, treated with ammonia solution until the pH > 8, and taken up between water and dichloromethane. The insoluble material is separated by filtration and washed with ether. It is recrystallized in a mixture of methanol and ethanol.

36 g (64%) of product are obtained. M.p. 237°-238° C.

6.3.

N-[[6-Methyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-3-methylbutanamide

0.8 ml of concentrated sulphuric acid is introduced dropwise and with stirring into 20 ml of isovaleronitrile containing 2 g (0.0076 mole) of alcohol obtained according to 6.2. The suspension is then heated until two phases are formed. The supernatant liquid is removed and the remainder of the liquid hydrolysed and then treated with an excess of ammonia solution until the pH > 8. The insoluble material is extracted with dichloromethane; after drying, filtration and evaporation of the solvent, 9.10 g (88%) of secondary amide are obtained. M.p. 221°-222° C.

6.4.

N-[[6-Methyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

A solution of 85 ml of tetrahydrofuran/dimethylformamide (95:5) containing 7 g (0.019 mole) of amide obtained according to 6.3. and 2.4 ml of methyl iodide is added to a suspension of 1.83 g (0.076 mole) of sodium hydride (at 50% strength in oil) in 50 ml of a tetrahydrofuran/dimethylformamide (95:5) mixture. The suspension is maintained with stirring until 1 hour after the evolution of gas has ceased. The excess sodium hydride is destroyed with methanol and the solvents are then evaporated off under reduced pressure. The solid residue is taken up with water and dichloromethane. The organic phase is decanted, dried over sodium sulphate and filtered, and the solvent evaporated off. The solid obtained is purified on a chromatography column and then by recrystallization in a mixture of ethyl acetate and cyclohexane.

4.7 g (65%) of product are obtained. M.p. 157°-159° C.

6.5.

N-[[6-Methyl-2-(4-aminophenyl)imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

3.5 g (0.0144 mole) of amide obtained according to 6.4., 3.42 g of powdered iron and 6 g of acetic acid are reacted in 100 ml of absolute ethanol. The suspension is heated under reflux for 4 hours 30 min and then cooled. The ethanol and the acetic acid are driven off under reduced pressure, the residue is treated with 350 ml of water and the product is extracted with dichloromethane. After purification by chromatography, 4.4 g (87%) of product are obtained. M.p. 178°-179° C.

6.6.

N-[[6-Methyl-2-[4-(1-piperidyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

1.7 g (0.00485 mole) of amide obtained according to 6.5., 120 ml of dry toluene, 0.56 g (0.00243 mole) of 1,5-dibromopentane and 0.75 g (0.0058 mole) of ethyldiisopropylamine are introduced successively into a 250-ml round-bottomed flask. The mixture is heated under reflux for 13 hours and then concentrated under reduced pressure. The oily residue is purified directly by chromatography.

A yellowish oil is obtained, the hydrochloride of which is prepared in a mixture of isopropyl alcohol and ether. M.p. 116°-118° C.

EXAMPLE 7

N-[[6-Methyl-2-(4-diethylaminophenyl)imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

1.3 g (0.0037 mole) of amide obtained according to 6.5. is dissolved in 25 ml of methanol containing 0.6 g (0.0013 mole) of acetaldehyde in a round-bottomed flask maintained under argon. A solution of 0.5 g (0.0079 mole) of sodium cyanoborohydride and 0.55 g (0.0039 mole) of zinc chloride in 8 ml of methanol is added to this mixture.

After 1 hour's reaction, 0.5 ml of acetic acid is added and stirring is maintained for a further 2 hours at room temperature, and then overnight at 50° C. The reaction mixture is then treated with 20 ml of 0.1N sodium hydroxide and the solvents are driven off under reduced pressure. The evaporation residue is treated with dichloromethane, and the organic phase is washed with water, decanted and dried.

After evaporation of the solvent, the product obtained is purified by chromatography.

An oil is obtained, the dihydrochloride of which is prepared in a mixture of isopropyl alcohol and ether. M.p. 158°-160° C.

EXAMPLE 8

N-[[6-Dimethylamino-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

8.1.

N-[[6-Dimethylamino-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-3-methylbutanamide

8 ml (0.0025 mole) of 3M sulphuric acid and 6 ml (0.072 mole) of formaldehyde in 40% strength aqueous solution are introduced into 83 ml of tetrahydrofuran. 4 g (0.0118 mole) of amine prepared according to 3 are added to this solution, and the mixture is left stirred for 20 min. It is cooled in a bath of ice-cold water and 3.12 g (0.0826 mole) of sodium borohydride are then added in small portions.

The pH of the solution should remain in the region of 4; if required, 3M sulphuric acid is added. At the end of the reaction, the mixture is treated with potassium carbonate in aqueous solution and the product is extracted with dichloromethane. The organic phase is washed and dried and the solvent is evaporated off. The evaporation residue is purified by column chromatography and then taken up with ether. 2.3 g (53%) of solid are obtained. M.p. 173°-175° C.

N-[[6-Dimethylamino-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide

2 g (0.0054 mole) of amide prepared according to 8.1. and 1.56 g (0.0109 mole) of methyl iodide dissolved in a mixture of 25 ml of tetrahydrofuran and 2.5 ml of dimethylformamide are added to a suspension of 0.526 g (0.0109 mole) of 50% strength sodium hydride in oil in a mixture of 20 ml of tetrahydrofuran and 2 ml of dimethylformamide. After the evolution of gas has ceased, stirring is maintained for 1 hour and 1 ml of methanol is then added to destroy the excess sodium hydride. The solvent is evaporated off under reduced pressure, the evaporation residue taken up with water and the tertiary amide extracted with dichloromethane. The product is purified by flash column chromatography, and its hydrochloride is then prepared and recrystallized in methyl ethyl ketone. 0.6 g (27%) of salt is thereby obtained. M.p. 200°-202° C.

EXAMPLE 9

3-[[Methyl-(3-methylbutanoyl)amino]methyl]-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carbonitrile

3.7 g (0.041 mole) of cuprous cyanide and 19 g (0.041 mole) of N-[[6-iodo-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl]methyl]-N,3-dimethylbutanamide, prepared according to the process described in European Patent Application No. 0,172,096, are introduced into 100 ml of dimethylformamide. The mixture is heated under reflux for 4 hours and the solvent then evaporated off under reduced pressure. The residue is taken up with water and dichloromethane and the mixture treated with ammonia solution. The organic phase is washed with water and dried, and the solvent evaporated off. The residue is purified by column chromatography and taken up with pentane. 14.4 g (96%) of white solid are obtained. M.p. 151°-153° C.

EXAMPLE 10

3-[[Methyl-(3-methylbutanoyl)amino]methyl]-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide

3.6 g (0.01 mole) of nitrile prepared according to 9 are introduced into 36 ml of formic acid, and a stream of dry gaseous hydrochloric acid is then passed through the mixture at room temperature until conversion of the nitrile is complete. When the reaction is finished, the solution is poured into 200 ml of water, ammonia solution is added and the amide is extracted with dichloromethane. It is recrystallized in methyl ethyl ketone. 2.4 g (64%) of amide are obtained. M.p. 231°-233° C.

EXAMPLE 11

Ethyl

3-[[methyl-(3-methylbutanoyl)amino]methyl]-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate

3.6 g (0.01 mole) of nitrile prepared according to 9 are introduced into 36 ml of dry ethanol, and this solution is then saturated with gaseous hydrochloric acid, stirring for several hours. The solution is then treated with water for 5 hours and alkalized with sodium bicarbonate. The ester is extracted with dichloromethane and purified by column chromatography. 1.53 g (38%) of white solid is obtained. M.p. 158°-160° C.

EXAMPLE 12

3-[[Methyl-(3-methylbutanoyl)amino]methyl]-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylic acid

7.2 g (0.02 mole) of nitrile prepared according to 9 are introduced into a mixture of 35 ml of acetic acid and 35 ml of concentrated hydrochloric acid. This solution is heated under reflux for several hours and then cooled, and it is evaporated to dryness under reduced pressure. The evaporation residue is taken up with water and brought to pH 5 by means of acetic acid. The precipitate is separated by filtration, washed with water and then acetone and dried. It is recrystallized in methanol. 6.5 g (85%) of acid are obtained. M.p. 227°-229° C.

EXAMPLE 13

N-methyl-3-[[methyl-(3-methylbutanoyl)amino]methyl]-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide

1.6 g (0.0042 mole) of acid prepared according to 12, 0.82 g (0.005 mole) of carbonyldiimidazole and 20 ml of dry tetrahydrofuran are introduced into a round-bottomed flask flushed with argon. The solution is stirred for 1 hour at 40° C., and then cooled and saturated with a stream of dry gaseous methylamine. stirring is maintained overnight and the solvent then evaporated off. The evaporation residue is taken up with water and dichloromethane, the organic phase is separated, washed with water and dried, and the solvent is evaporated off. The evaporation residue is purified by chromatography. 0.94 g (57%) of amide is obtained. M.p. 183°-185° C.

EXAMPLE 14

N,N-Dimethyl-3-[[methyl-(3-methylbutanoyl)amino]methyl]-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide

1.6 g (0.0042 mole) of acid prepared according to 12, 0.82 g (0.005 mole) of carbonyldiimidazole and 20 ml of dry tetrahydrofuran are introduced into a round-bottomed flask flushed with argon. The suspension is heated to 40° C. for 2 h, and then cooled and saturated with a stream of gaseous dimethylamine. At the end of the reaction, the solution is evaporated under reduced pressure and the residue taken up with water and dichloromethane. The organic phase is separated and dried and the solvent evaporated off. The residue is purified by column chromatography. 0.89 g (52%) of amide is obtained. M.p. 134°-136° C.

EXAMPLE 15

4-[6-Methyl-3-[(3-methylbutanoyl)aminomethyl]imidazo[1,2-a]pyrid-2-yl]benzonitrile

15.1. 4-(6-Methylimidazo[1,2-a]pyrid-2-yl)benzonitrile
70 g (0.647 mole) of 5-methyl-2-pyridamine, 145 g (0.647 mole) of 4-(2-bromoacetyl)benzonitrile and 110 g (1.294 mole) of sodium bicarbonate are introduced into 1.2 l of 95% strength ethanol. The suspension is heated under reflux for 2 h and then filtered and evaporated to dryness. The residue is taken up with water and treated with dichloromethane. The organic phase is separated and dried, and the solvent evaporated off. The residue is taken up with ether. 107 g (71%) of imidazopyridine are obtained. M.p. 228°-230° C.

4-[6-Methyl-3-(hydroxymethyl)imidazo[1,2-a]pyrid-2-yl]benzonitrile

70 g (0.3 mole) of imidazopyridine prepared according to 17.1., 1.5 l of acetic acid and 210 ml of formaldehyde in 37% strength solution in water are introduced into a 2-l three-necked round-bottomed flask. The mixture is stirred for 3 h at 50° C. and the acetic acid and water are then evaporated off. The residue is taken up with water and dichloromethane and then treated with an excess of ammonia solution, and the alcohol precipitates. It is filtered off, washed with acetone and dried under vacuum. 52 g (66%) of alcohol are obtained.

4-[6-Methyl-3-[(3-methylbutanoyl)aminomethyl]imidazo[1,2-a]pyrid-2-yl]benzonitrile

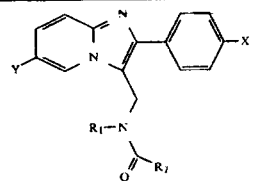
500 ml of isovaleronitrile and 50 g (0.189 mole) of alcohol prepared according to 15.2. are introduced into a 250-ml round-bottomed flask, and 57 ml of concentrated sulphuric acid are added rapidly to this mixture. The suspension is heated until two liquid phases are obtained. The two-phase mixture is hydrolysed with ice and then treated with an excess of ammonia solution. The precipitate formed is filtered off, washed with water and dried under vacuum. It is purified by column chromatography. 24 g (37%) of product are obtained. M.p. 231°-233° C.

The table which follows illustrates the structures and physical properties of some compounds according to the invention.

TABLE

Compound	Y	X	R ₁	R ₂	m.p. (°C.)
1 (Ex. 1.3)	CF ₃	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	212-213
2 (Ex. 1.4)	CF ₃	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	196-197
3	CF ₃	SC ₂ H ₅	H	iC ₄ H ₉	231-232
4	CF ₃	SC ₂ H ₅	CH ₃	iC ₄ H ₉	180-182
5 (Ex. 2.3)	NO ₂	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	239-241
6 (Ex. 3)	NH ₂	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	245-247
7 (Ex. 4.3)	CH ₃	CF ₃	H	iC ₄ H ₉	200-202
8 (Ex. 4.4)	CH ₃	CF ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	129-130
9 (Ex. 5.3)	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	H	iC ₄ H ₉	230-231
10 (Ex. 6.6)	GH ₃		CH ₃	iC ₄ H ₉	116-118
11	CH ₃		CH ₃	iC ₄ H ₉	137.5-138
12 (Ex. 7)	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	iC ₄ H ₉	158-160**
13	CH ₃	NHC ₂ H ₅	CH ₃	iC ₄ H ₉	173-174
14	CH ₃		CH ₃	iC ₄ H ₉	153-154**
15	NHCH ₃	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	252-254
16 (Ex. 8.1)	N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	iC ₄ H ₉	173-175
17	NHCH ₃	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	175-177
18 (Ex. 8.2)	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	200-202*
19 (Ex. 9)	CN	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	151-153
20 (Ex. 10)	CONH ₂	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	231-233
21 (Ex. 11)	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	158-160
22 (Ex. 13)	CONHCH ₃	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	183-185
23 (Ex. 12)	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	227-229
24 (Ex. 14)	CON(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	134-136
25 (Ex. 15.3)	CH ₃	CN	H	iC ₄ H ₉	231-233
26	CH ₃	CN	CH ₃	iC ₄ H ₉	147-147
27	CH ₃	CONH ₂	H	iC ₄ H ₉	271-272
28	CH ₃	CONH ₂	CH ₃	iC ₄ H ₉	225-227

TABLE-continued



Compound	Y	X	R ₁	R ₂	m.p. (°C.)
29	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	iC ₄ H ₉	113-115
30	CH ₃	CONHCH ₃	CH ₃	iC ₄ H ₉	189-190
31	CH ₃	CON(CH ₃) ₂	CH ₃	iC ₄ H ₉	116-118
32	CH ₃	CO ₂ H	CH ₃	iC ₄ H ₉	240-242

*hydrochloride
**dihydrochloride

The compounds of the present invention were subjected to pharmacological trials to demonstrate their therapeutic activities.

Acute toxicity.

This was determined intraperitoneally in mice. The LD₅₀ values are greater than 500 mg/kg. Antagonism towards clonic convulsions induced by Cardiazol (Trade Mark) in mice.

A trial which was modelled on the procedure described by Goodman et al., J. Pharm. Exp. Ther., (1953), 108, 168-176 was carried out on mice. Mice received the test products, or, as a control, the solvent alone, intraperitoneally 30 minutes before the intravenous injection of 35 mg/kg of Cardiazol. The animals were then observed for one hour and, for each batch, the percentage of mice showing clonic convulsions was noted (100% of clonic convulsions and 10 to 20% of tonic convulsions in the control animals).

For each dose, the percentage protection relative to the control animals was calculated, and the AD₅₀, the dose which protects 50% of the animals as regards the convulsion effects of Cardiazol, was determined graphically.

The AD₅₀ of the compounds of the invention are from 0.1 to more than 30 mg/kg. Action on the electrocorticogram of ventilated curarized rats.

The sedative or hypnotic activity of the compounds was determined by observing their action on the electrocorticogram of rats according to the method described by H. Depoortere, Rev. E.E.G. Neurophysiol., 10, 3, 207-214 (1980) and by H. Depoortere and M. Decobert, J. Pharmacol. (Paris), 14, 2, 195-265 (1983).

The test compounds were administered intraperitoneally at increasing doses from 1 to 30 mg/kg.

They induced sleep traces from doses ranging from 0.01 to 30 mg/kg. Effects on the duration of "sleep" induced by sodium 4-hydroxybutyrate.

This action was determined by the influence of a compound on the duration of "sleep" induced by sodium 4-hydroxybutyrate (GHB) in curarized rats.

The animals used were male Charles River strain rats weighing 200±20 g. The animals, curarized with alloxan in the proportion of 1 mg/kg i.p., were placed under artificial respiration using a mask applied over the muzzle (breathing rate=50/minute; respiratory volume=14 ml).

The oesophagus was ligated beforehand in order to prevent the entry of air into the stomach.

Frontoparietal and occipital cortical electrodes were used to enable the electrocorticographic activity to be recorded on a Grass 79 P (Trade Mark) polygraph at a speed of 6 mm/s. The preparation of the animal was performed under local anaesthesia (2% strength xylocaine). The rats were maintained throughout the experiment at constant temperature (37.5° C.). Ten minutes after completion of the preparation of each rat, a dose of 200 mg/kg of sodium 4-hydroxybutyrate was injected intravenously in its tail.

A dose of 10 mg/kg of the test compound was administered intraperitoneally 3 minutes after the administration of the sodium 4-hydroxybutyrate.

Assessment of the traces was performed on the basis of 15-minute periods during 75 minutes after the injection of GHB. During this period of analysis, the total duration of the "sleep" was determined. A series of 15 controls enabled the duration of the "GHB sleep" to be precisely defined.

Statistical analysis of the results was carried out using the Mann-Whitney "U" test.

Some compounds reduced the effects of GHB (up to 40% decrease in the duration of the sleep at a dose of 10 mg/kg), while others boosted these effects (up to 25% increase in the duration of the sleep at a dose of 10 mg/kg). It was also found that the effects can be opposite, according to whether the compounds were administered at high or low doses.

Drinking conflict test in rats.

This test is described by Vogel J. R., Beer B. and Clody D. E. in Psychopharmacologica, 21, 1-7, (1971).

Male Wistar rats (IFFA Credo) were used. Their drinking water was withdrawn 24 hours before the test. On the day of the test, 30 minutes after intraperitoneal treatment with the compounds of the invention, each rat was placed in a transparent plastic cage (24×20×21 cm) having a meshwork floor which could be electrified. Drinking water was distributed via a pipette projecting 2 cm from one wall of the cage and placed 3 cm above the floor of the cage.

After a 10 to 90 second exploration, the rats found the pipette and started to drink. After giving 20 licks with the tongue (recorded by an Omnitech (Trade Mark) anxiometer), the rat received an electric shock of 0.07 mA applied to its tongue (delivered by the anxiometer), which stopped when the rat left the pipette. This test

then continued for 3 minutes after the first shock; the animals continued to receive a shock every 20 licks until they stopped or until the end of the session.

Under these experimental conditions, the control animals accepted, on average, 3 to 6 shocks. The number of shocks obtained with the treated animals was noted, and this number was compared with that of the control animals by a Dunnett test. The MED, the minimal effective dose, which is the first dose which significantly increases the number of shocks accepted by an animal relative to the control animals, was determined in this manner.

The MED values of the compounds are from 1 to 100 mg/kg intraperitoneally.

Analgesic activity.

This was shown by using the test of Koster et al. (acetic acid "writhing" test in mice), Fed. Proc., 18, 412, 1959.

The test compound, dissolved in Tween 80 (Trade Mark) at a concentration of 1%, was administered orally to fasted mice in a proportion of 0.2 ml per 20 g of bodyweight; after 30 min, acetic acid (dissolved at a concentration of 0.6% in a mixture of carboxymethylcellulose and Tween 80, in a proportion of 10 ml per kg of bodyweight) was administered intraperitoneally. The total number of contortions was noted during 15 min.

The percentage protection relative to a control batch was determined, and the AD₅₀ was calculated graphically (dose which protects 50% of the animals).

The AD₅₀ of the compounds of the invention ranges from 5 to 50 mg/kg p.o.

Stress ulceration. The technique used is that of Senay and Levine, Proc. Soc. Exp. Biol. 1967, 124, 1221-1223, Peptic Ulcers. The test was carried out on female Wistar rats weighing 180-210 g, kept fasted for 20 hours and distributed in randomized groups.

The animals were held in restraint in cylindrical boxes 20 cm×5 cm, and placed in a cold room at from 2° to 4° C.

The test compounds were administered orally in a proportion of 10, 30 and 100 mg/kg immediately before the restraints, the control rats receiving only placebo. 2 hours later, the animals were sacrificed by inhalation of chloroform.

The stomachs were removed and the degree of ulceration noted.

The compounds of the invention significantly decreased the amount of stress ulceration, at doses ranging from 0.1 to 10 mg/kg orally.

The results of these different tests show that the compounds of the invention possess at least one anxiolytic, sleep-inducing, hypnotic, anticonvulsant, analgesic or stress-ulceration inhibitory property. The compounds of the invention are useful, for example, in the treatment of anxiety states, sleep disorders and other neurological and psychiatric conditions, disorders of alertness, and can be especially useful for combating behavioural disorders which can be ascribed to cerebral vascular damage and to cerebral sclerosis in geriatrics, for treating

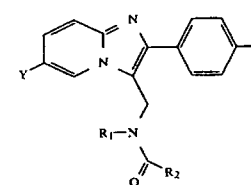
temporary loss of consciousness due to cranial trauma and for treating metabolic encephalopathies, as well as for treating pain, various aches and stress ulcers.

The compounds of the invention can be presented in any form suitable for oral or parenteral administration, for example in the form of tablets, dragees, gelatin capsules, solutions to be taken by mouth or injectable solutions in combination with any pharmaceutically suitable excipient.

The daily dosage can range from 0.1 to 500 mg.

We claim:

1. A compound which is a 3-(acylaminoethyl)-imidazo[1,2-a]pyridine derivative of formula (I)



in which R₁ denotes hydrogen; linear or branched C₁-C₄ alkyl; or benzyl; R₂ denotes linear or branched C₁-C₆ alkyl; cyclohexyl; trichloromethyl; 1-propenyl; allyl; phenyl; 4-chlorophenyl; or benzyl; or R₁ and R₂ together denote a C₃-C₅ aliphatic chain; X denotes halogen; C₁-C₃ alkyl; methylthio; trifluoromethyl; optionally esterified carboxy of formula -COOR in which R denotes hydrogen or C₁-C₆ alkyl; cyano; or optionally mono- or dialkylated aminocarbonyl of formula -CONR₃R₄ in which R₃ and R₄ independently denote hydrogen or C₁-C₄ alkyl or together denote a chain of formula -(CH₂)₂-Z-(CH₂)₂ in which Z denotes a direct bond, oxygen, sulphur, or a divalent group of formula -CH₂-, -NH- or -N(C₁-C₄ alkyl)-; alkylamino of formula NHR₅ in which R₅ denotes C₂-C₆ alkyl; or dialkylamino of formula -NR₆R₇ in which R₆ and R₇ independently denote C₂-C₆ alkyl or together denote a chain of formula -(CH₂)₂-Z-(CH₂)₂ in which Z denotes a direct bond, oxygen, sulphur, or a divalent group of formula -CH₂-, -NH- or -N(C₁-C₄ alkyl)-; and Y denotes optionally esterified carboxy of formula -COOR₈ in which R₈ denotes hydrogen or C₁-C₆ alkyl; cyano; or optionally mono- or dialkylated aminocarbonyl of formula -CONR₉R₁₀ in which R₉ and R₁₀ independently denote hydrogen or C₁-C₄ alkyl; or a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

2. A compound according to claim 1 wherein R₁ denotes hydrogen or methyl and R₂ denotes propyl or isobutyl.

3. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 and a pharmaceutically suitable excipient.



Numéro de publication: **0 430 738 A2**

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt: 90403156.4

Int. Cl.⁵: **A61K 31/44**

Date de dépôt: 07.11.90

Priorité: 30.11.89 FR 8915768

Date de publication de la demande:
05.06.91 Bulletin 91/23

Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK FR GB IT LI LU NL SE
Bulletin

Demandeur: SYNTHELABO
58 rue de la Glacière
F-75013 Paris(FR)

Inventeur: Depoortere, Henri
5, Résidence des Graviers, Route de
Limours
Cernay La Ville, F-78720 Dampierre(FR)
Inventeur: George, Pascal
19, Rue des Quatre Vents
F-78730 St. Arnoult en Yvelines(FR)

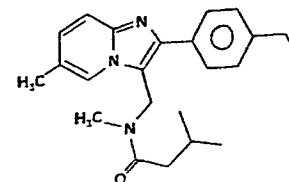
Mandataire: Thouret-Lemaître, Elisabeth et al
SYNTHELABO, 22, avenue Gallée, B.P. 72
F-92350 Le Plessis-Robinson Cédex(FR)

Utilisation d'une imidazopyridine pour la fabrication de médicaments anesthésiques.

Utilisation du N-[[[éthyl-4 phényl]-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl] N,3-diméthyl-butanimide et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la fabrication de médicaments anesthésiques.

La présente invention a pour objet l'utilisation de N-[[[éthyl-4 phényl]-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl] N,3-diméthyl-butanimide, ou de ses sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments anesthésiques.

Le N-[[[éthyl-4 phényl]-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl] N,3-diméthyl-butanimide de formule



et ses sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables ont été décrits dans le brevet européen n° 0172096.

La préparation du composé et de son méthanesulfonate est décrite ci-après et illustrée dans le schéma réactionnel.

1. Préparation du N-[[[éthyl-4 phényl]-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl] N,3-diméthyl-butanimide.

1.1. Bromo-2 (éthyl-4 phényl)-1 éthanone-1.

A une solution de 40 g (40 ml) (0,27 mole) de (éthyl-4 phényl)-1 éthanone-1 dans 250 ml de CH₂Cl₂, on ajoute goutte à goutte, 43,7 g (14 ml) (0,27 mole) de brome. L'addition terminée, le mélange est agité 1/2 h puis lavé plusieurs fois à l'eau. La phase organique est décantée, séchée sur MgSO₄, filtrée, le solvant évaporé : on obtient 60 g d'huile brune. Le produit est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

1.2. Méthyl-6 (éthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine.

Dans un erlenmeyer de 1 l, on introduit successivement : 60 g (0,2 mole) de bromo-2 (éthyl-4 phényl)-1 éthanone-1 préparée à l'étape précédente (pureté 77 %), 21,7 g (0,2 mole) de amino-2 méthyl-5 pyridine, 34 g (0,4 mole) de NaHCO₃ et 540 ml d'éthanol à 95 %.

Le mélange est porté à reflux 1 h 30, puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris au CH₂Cl₂ et lavé à l'eau. La phase organique est décantée, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est repris à l'éther, on obtient un solide

que l'on sèche sous vide.

Rendement : 46 g soit 100 %. F = 148-147 °C.

1.3. Méthyl-6 (éthyl-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-méthanol.

15 g (0,0634 mole) de l'imidazopyridine précédente et 47,6 g (44 ml) (0,587 mole) de formol à 37 % dans l'eau sont introduits dans 225 l d'acide acétique glacial. La solution est portée à 50 °C et maintenue sous agitation 3 h. L'acide et l'eau sont ensuite évaporés. Le résidu est repris à l'eau et l'ammoniaque jusqu'à pH ≥ 9 ainsi que par CH₂Cl₂. L'insoluble entre les deux phases est collecté par filtration et séché.

Rendement : 7,37 g soit 43 %. F = 215-216 °C.

1.4. N-[[[éthyl-4 phényl]-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl]3-méthyl-butanimide.

2,4 g (0,009 mole) d'imidazo[1,2-a]pyridine-3-méthanol et 24 ml d'isovaléronitrile sont introduits dans un ballon. Le mélange est agité. On y ajoute goutte-à-goutte, 4,64 g (2,52 ml) (0,0453 mole) d'acide sulfurique. Le mélange est chauffé jusqu'à ce qu'une huile décante. Le liquide surageant est utilisé pour une seconde fraction. L'huile (le culot) est hydrolysée à la glace puis traitée à l'ammoniaque. L'amide est extrait au CH₂Cl₂, le solvant évaporé et le résidu lavé au pentane puis ensuite séché.

Rendement : 8,4 g soit 89 %. F = 154-155 °C.

1.5. N-[[[éthyl-4 phényl]-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl] N,3-diméthyl-butanimide.

Dans un ballon de 250 ml on introduit 1,28 g (0,0268 mole) de NaH à 50 % dans l'huile et lave le mélange au pentane. On ajoute ensuite 33 ml de THF et 1,7 ml de DMF et purge à l'argon. On ajoute 4,68 g (0,134 mole) d'amide secondaire dissous dans 55 ml de THF et 2,7 ml de DMF contenant 1,7 ml (0,268 mole) de CH₃I. Le mélange est agité à la température ambiante 1 h. En fin de réaction, l'excès de NaH est détruit par un peu de méthanol et le solvant est évaporé. Le résidu est repris au CH₂Cl₂ et la phase organique lavée, décantée puis séchée sur Na₂SO₄. Après filtration, le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie flash. (CH₂Cl₂ 97-CH₃OH 3). Rendement : 3,58 g soit 73 %.

2. Préparation du méthanesulfonate du N-[[[éthyl-4 phényl]-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl] N,3-diméthyl-butanimide.

On prépare le méthanesulfonate à partir de 4 g (0,0110 mole) de base et de 1,05 g (0,0110 mole)

d'acide méthanesulfonique dans de l'éthanol. La solution est évaporée à sec et le résidu est repris à l'éther, puis recristallisé dans de l'acétate d'éthyle. Rendement : 4,2 g (83 %). F = 136-138 °C.

L'activité anesthésique du composé sous forme de méthanesulfonate a été déterminée par observation de l'action du composé sur l'ECG du rat immobilisé (Depoortere, H. et al. Neuropsychobiology (1986) 16,157-162). Chez le rat immobilisé le produit à étudier a été injecté par voie intraveineuse aux doses croissantes de 0,003 mg/kg à 30 mg/kg. Il induit des tracés de sommeil à partir de la dose de 0,003 mg/kg i.v.

Aux doses de 3 à 10 mg/kg i.v., le produit induit des tracés caractéristiques d'un anesthésique général (rythme d'ondes monomorphes prédominant de 3Hz également observé après 30 mg/kg i.v. de midazolam). A la dose de 30 mg/kg i.v., les tracés présentent une activité isoelectrique entrecoupée de pointes "complexes K". Chez le rat, cette activité s'observe également après la kétamine et le propofol.

L'effet anesthésique général de courte durée d'action se caractérise sur le plan comportemental par la perte de réflexes sensitifs (durant environ 15 mn) après 5 mg/kg i.v. et du réflexe de retournement (durant 30 à 50 mn) après 5 mg/kg i.v. de composé.

L'anesthésie peut également être obtenue par une administration intrapéritonéale et/ou intramusculaire du produit.

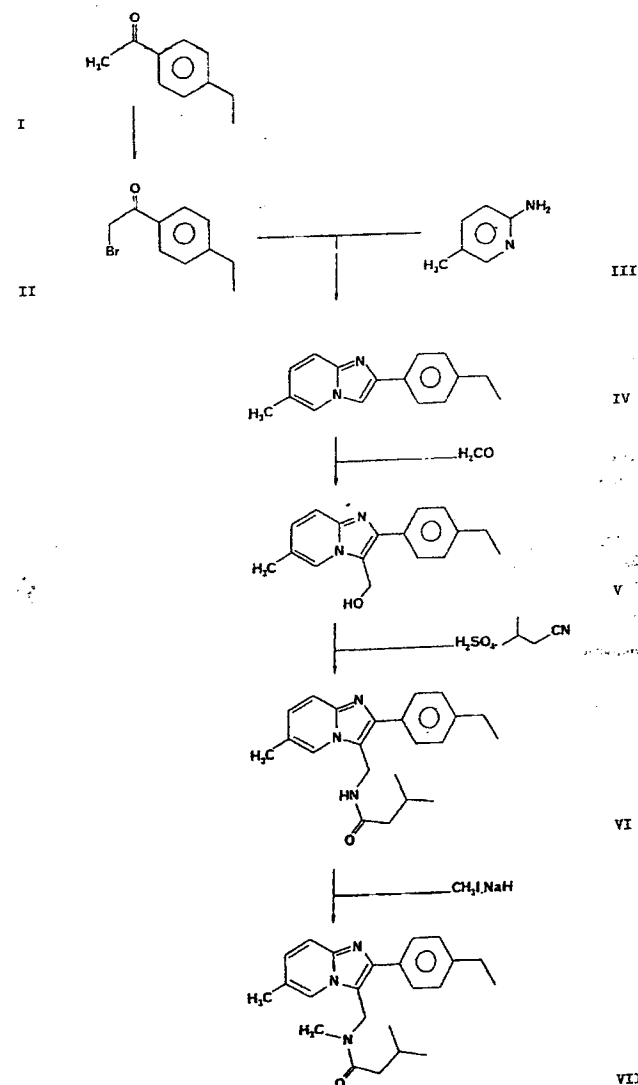
Le produit est également doté d'une activité analgésique mise en évidence chez la souris sur le "writhing test" ($DA_{50} = 0,4$ mg/kg i.v.) et sur le test de la plaque chauffante ($DA_{100} = 0,3$ mg/kg i.v.).

Le composé et ses sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés comme anesthésiques généraux pour l'induction et/ou le maintien de l'anesthésie. Ils peuvent également être utilisés dans des perfusions dans le cas de soins intensifs et aussi pour des interventions chirurgicales de courte durée (en dentisterie, endoscopies, etc...).

Le composé et ses sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables peuvent également être utilisés comme anesthésiques locaux, par exemple sous la forme de solutions de 0,25 à 2 % adrénalinées.

Le composé et ses sels peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres anesthésiques (volatils ou non), des myorelaxants et/ou des analgésiques.

Ils peuvent être présentés sous toute forme d'administration appropriée (comprimés, gélules ou solutions injectables). La posologie peut aller de 0,01 à 0,3 mg/kg par voie intraveineuse.



Revendications pour les Etats contractants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE.

8

EP 0 430 738 A2

7

Revendications

1. Utilisation du N-[[éthyl-4 phényl]-2 imidazo[1,2-a] pyridinyl-3]méthyl N,3-diméthyl-butanamide et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la fabrication de médicaments anesthésiques.
2. Utilisation du méthanesulfonate du N-[[éthyl-4 phényl]-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthyl-N,3-diméthyl-butanamide pour la fabrication de médicaments anesthésiques.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5