



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2365975 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Øversettelse publisert	2013.07.29
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.03.13
(86)	Europeisk søknadsnr	09748823.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.10.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.09.21
(30)	Prioritet	2008.12.03, FI, 20086158
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Dahlström, Mikael, Kansjerfvägen 145 B, 10570 Bromarv, FI-Finland
(72)	Oppfinner	Dahlström, Mikael, Kansjerfvägen 145 B, 10570 Bromarv, FI-Finland
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Imidazopyridinderivater som inhiberer sekresjon av magesyre
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2004/113338 WO-A1-2004/113340 WO-A1-2005/041961 WO-A1-2005/058895 WO-A1-2007/039464 WO-A1-99/55706

Teknisk område

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen omfatter nye imidazopyridinderivater og farmasøytisk akseptable salter derav, som inhiberer eksogent eller endogent stimulert magesyresekresjon. Nevnte forbindelser er anvendbare ved forebyggelse og behandling av gastrointestinale inflammatoriske sykdommer. I ytterligere aspekter omfatter oppfinnelsen særlig substituterte imidazo[1,2-a]pyridiner og farmasøytisk akseptable salter derav til prosessering for fremstilling derav, til farmasøytiske sammensetninger inneholdende nevnte forbindelser som aktive ingredienser og til anvendelse av nevnte forbindelser ved fremstilling av medikamenter til medisinsk bruk som indikert ovenfor.

Teknikkens stand

[0002] Substitutert imidazo[1,2-a]pyridiner, anvendbare ved behandling av magesårssykdommer, er kjent fra EP0033094, US4450164, EP0204285, US4725601, WO99/55706, WO99/55705, WO03/018582 og WO2006/100119, og fra publikasjonene av J. J. Kaminski et al. i Journal of Medicinal Chemistry, vol. 28, 876-892, 1985 og vol. 34, 533-541, 1991.

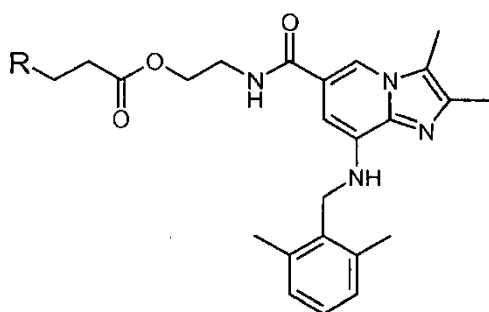
[0003] En oversikt av farmakologien til magesyrepumpen (H^+, K^+ -ATPase) er presentert av Sachs et al. in Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. vol. 35, 277-305, 1995.

Oppsummering av oppfinnelsen

[0004] Nye substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner har nå blitt funnet anvendbare i behandlingen av gastrointestinale inflammatoriske sykdommer, særlig ved behandling av magesårssykdommer. Nevnte substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner har flere fordelaktige egenskaper, slik som rask igangsettelse, høy *in vivo* potens og/eller lang virkningsvarighet, høy oppløselighet og høy oppløsningsgrad. På grunn av deres zwitterionkarakter danner disse forbindelser oppløselige later både i sure og alkaliske oppløsninger.

Beskrivelse av oppfinnelsen

[0005] Det har overraskende blitt funnet at nye substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner med generell formel I er særlig effektive som inhibitorer av magesyresekresjon. Særlig omfatter den foreliggende oppfinnelse substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner med generell formel I, hvor substituenten **R** er $-CH_2COOH$ eller $-COOH$, og farmasøytisk akseptable salter derav.



I

[0006] Avhengig av prosessbetingelsene erholdes de substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner ifølge formel I enten i naturlig eller i saltformer. Både de naturlige formene og saltformene av disse forbindelsene ligger innen området for den foreliggende oppfinnelse.

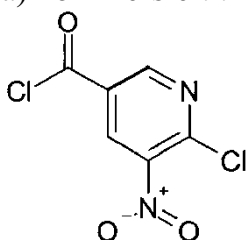
Fremgangsmåte

[0007] Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstilling av de substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner med formel I.

[0008] Fremgangsmåten for fremstilling av substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner med formel I er beskrevet i detalj i det følgende.

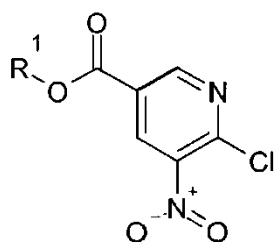
[0009] Utgangsmaterialet 2,3-dimetyl-8-(2,6-dimetylbenzylamino)-N-hydroksyetil-imidazo-[1,2-a]pyridin-6-karboksamid med formel II kan erholdes ved anvendelse av enhver egnet fremgangsmåte kjent innen teknikkens stand, for eksempel ifølge fremgangsmåten angitt i WO02/20523, hvor

a) kommersielt tilgjengelig 6-klor-5-nitronikotinoylchlorid med formel III



III

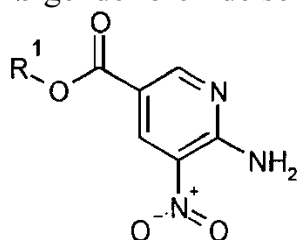
tillates å reagere med en alkohol med formel R^1-OH , hvori R^1 er en alkylgruppe slik som metyl, etyl, isopropyl etc. for å gi den tilsvarende ester med følgende formel IV.



IV

Reaksjonen utføres typisk ved standard betingelser.

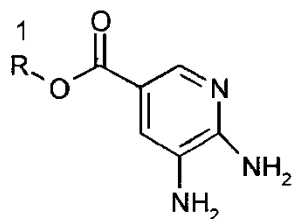
b) Forbindelsen med formel IV tillates å reagere med ammoniakk for å gi den følgende forbindelse med formel V



V

hvor R¹ er en alkylgruppe slik som metyl, etyl, isopropyl etc. Reaksjonen utføres typisk ved standard betingelser.

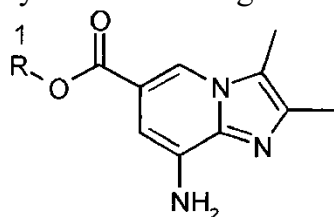
c) Forbindelsen med formel V hydrogeneres f.eks. ved anvendelse av en hydrogen-gass og en hydrogeneringskatalysator, slik som Pd/C for å gi en forbindelse med formel VI



VI

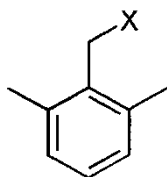
hvor R¹ er en alkylgruppe slik som metyl, etyl, isopropyl etc. Reaksjonen utføres typisk ved standard betingelser i et inert løsningsmiddel.

d) Imidazo[1,2]pyridinforbindelse med formel VII hvor R¹ er en alkylgruppe slik som metyl, etyl, isopropyl etc. fremstilles ved å tillate forbindelsen med formel VI å reagere med 3-klor-2-butanon eller 3-brom-2-butanon under standard betingelser i et inert løsningsmiddel slik som aceton, acetonitril, sykloheksanon og dimetylformamid etc. eventuelt i nærvær av en base.



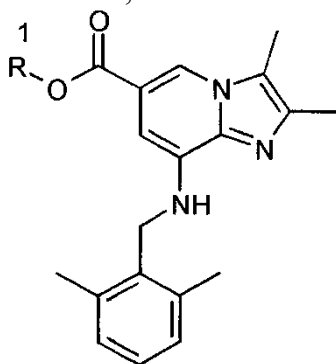
VII

e) Imidazo[1,2]pyridinforbindelsen med formel VII tillates så å reagere med en forbindelse med formel VIII



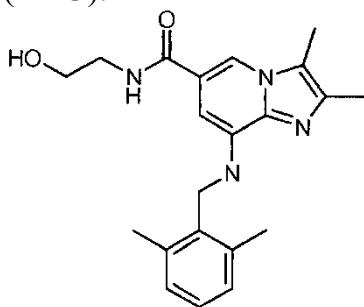
VIII

hvor X er brom (Br) eller klor (Cl) for å gi forbindelse med formel IX, hvori R¹ er en alkylgruppe slik som metyl, etyl, isopropyl etc. Denne reaksjonen utføres typisk i et inert løsningsmiddel slik som aceton, acetonitril, dimetoksyetan, etanol eller dimetylformamid eventuelt i nærvær av en base, slik som kaliumkarbonat, natriumkarbonat eller et organisk amin, slik som trietylamin.



IX

f) Forbindelsen med formel IX tillates å reagere med etanolamin for å gi utgangsmaterialet 2,3-dimetyl-8-(2,6-dimetylbenzylamino)-N-hydroksyetyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-karboksamid med formel II. Reaksjonen utføres typisk ved å oppvarme reaktantene i ufortynnet i etanolamin eller i et løsningsmiddel(er) slik som metanol eller etanol ved forhøyet temperatur, slik som fra 40 til 80 °C. Reaksjonen katalyseres ved hjelp av cyanidsalter og kraftige baser, slik som natriummetoksid, kaliummetoksid og 1,8-diacabisyklo(5.4.0)undec-7-en (DBU).



II

[0010] Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for fremstilling av substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner med formel I, hvori R er -CH₂COOH eller -COOH, omfatter følgende trinn der utgangsmaterialet 2,3-dimetyl-8-(2,6-dimetylbenzylamino)-N-hydroksyetyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-karboksamid, tillates å reagere med 1-4 ekv. av en anhydrid valgt fra glutaranhydrid og ravsyreanhydrid for å gi den ønskede

forbindelse med formel I. Reaksjonen utføres ved en forhøyet temperatur ved oppvarming av reaktantene i et inert løsningsmiddel eller en blanding derav. Egnede inerte løsningsmidler er for eksempel DMF (dimetylformamid), DMA (dimetylacetamid), NMP (N-metylpyrrolidon), THF (tetrahydrofuran), sykliske ketoner slik som sykloheksanon og alisykliske ketoner slik som aceton og metyletylketon. Egnede reaksjonstemperaturnivåer er mellom 40 og 130 °C, fortrinnsvis mellom 60 til 120 °C. Trykket kan variere fra atmosfærisk trykk til 5×10^2 KPa. Etter reaksjonen isoleres produktet for eksempel ved anvendelse av krystallisering fra reaksjonsblandingen eller presipiteres ved anvendelse av et egnet løsningsmiddel, slik som aceton.

[0011] Avhengig av metodebetingelsene erholdes substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner ifølge formel I enten i nøytrale eller saltformer. På grunn av zwitterionegenskapene er forbindelsen med formel I i form positivt ladet kation ved $\text{pH} \leq 4$, slik som hydrokloridsalt ved $\text{pH} \geq 8$, i form av negativt ladet anion, slik som karboksylatanion, mens ved pH varierende mellom ca. 5 og 7 kan den nøytrale form av forbindelsen eksistere på grunn av det dielektriske punkt til forbindelsen som kan finnes i pH -området mellom 5-7.

[0012] Ved fremstilling av salter av de substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner med formel I, særlig syreaddisjonssalter, anvendes fortrinnsvis syrer som er i stand til å danne farmasøytisk akseptable salter. Eksempler på egnede syrer er saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre og svovelsyrer, slik som metansulfonsyre, etansulfonsyre, hydroksyetansulfonsyre, toluensulfonsyre og naftalensulfonsyre.

[0013] Ved fremstillingen av alkaliske salter, slik som natrium, kaliumkalsium og magnesiumsalter, anvendes fortrinnsvis baser i stand til å danne farmasøytisk akseptable salter. Disse saltene kan fremstilles ved anvendelser ved anvendelse av baser, natriumhydroksid, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumhydroksid, kaliumkarbonat, kaliumbikarbonat, kalsiumhydroksid, kalsiumacetat, magnesiumhydroksid og magnesiumacetat.

Medisinsk anvendelse

[0014] I et ytterligere aspekt omfatter oppfinnelsen anvendelse av de substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner med formel I ved terapi. Særlig tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner med formel I i fremstillingen av et medikament for inhibering av magesyresekresjon og for behandling av gastro-intestinale inflammatoriske sykdommer, særlig magesårsykdommer.

[0015] Det ble vist at de substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner ifølge oppfinnelsen har signifikant terapeutisk virkning. I rottestudier der rottene fikk administrert 1 $\mu\text{mol/kg}$ av forbindelsen ifølge oppfinnelsen, ble en maksimal inhibering av syresekresjon på 100 % observert i eksempel 1 og 70 % i eksempel 2. Således kan disse forbindelser anvendes til forebyggelse og behandling av gastrointestinale inflammatoriske sykdommer og magesyrerelaterte sykdommer, slik som gastritt, refluksøsofagitt, Zollinger-Ellison syndrom og magesårrelidelser inkludert magesår og duodenal-ulcer hos pattedyr, inkludert menneske. Videre kan forbindelsene anvendes til behandling av

andre gastrointestinale lidelser der gastrisk antisekretorisk effekt er ønskelig, f.eks. hos pasienter med gastrinoma og hos pasienter med akutt øvre gastrointestinal blødning. Forbindelsene kan også anvendes for effektiv kontroll og behandling av halsbrann og andre gastroøsofageale refluks-sykdomssymptomer (GERD), oppstøt, kort- og lang-

5 tidsstyring av syreflukssykdom og kvalme. De kan også anvendes på pasienter ved intensive behandlingssituasjoner og pre- og postoperativt for å hindre syreaspirasjon og stressulcerasjon.

[0016] Zwitterionkarakteren gir forbindelsene ifølge oppfinnelsen særlig fordelaktige fysiske egenskaper. Disse egenskapene gjør forbindelsen egnet for forskjellige farmasøytiske sammensetninger. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen har god oppløselighet i surt medium (f.eks. i magen), noe som er fordelaktig for en raskt frigjørende formulering (IR). Ved nøytral pH har forbindelsene ifølge oppfinnelsen, f.eks. zwitterionene, lav oppløselighet, hvilket kan nyttiggjøres ved en forlenget frigjøringsformulering (ER). Ved basisk pH er forbindelsene ifølge oppfinnelsen i

10 15 anionisk form, hvilket har god oppløselighet og er spesielt egnet til i.v.-formuleringer.

[0017] Etter *in vivo*-administrering genererer forbindelsene ifølge oppfinnelsen linaprazan som hovedmetabolitt. Linaprazan er en kjent inhibitor av magesyresekresjon. Således kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen også fungere som promedikament for linaprazan.

20

[0018] En typisk daglig dose av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, i form av farmasøytisk aktive substanser, varierer innen et bredt område og er avhengig av forskjellige faktorer slik som for eksempel hver pasients individuelle behov, administreringsveien og sykdommen som skal behandles. Generelt sett vil orale og parenterale doser være i området fra 5 til 500 mg aktiv substans pr. dag, fortrinnsvis i området fra 10 til 60 mg, for eksempel 40 mg.

25

[0019] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres til pasienten som en kontinuerlig behandling så vel som behandling ved behov, avhengig av de individuelle behov og sykdom. Ved hjelp av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er det gitt muligheter til å forbedre livskvaliteten for individer som lider av magesyrerelaterte sykdommer og/eller gastrointestinale inflammatoriske sykdommer.

30 35

[0020] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres til en human pasient eller til en ikke-human pattedyrpasient, slik som hest, hund, katt etc. i en kontinuerlig behandling så vel som behandling ved behov, avhengig av de individuelle krav og sykdom.

40

Farmasøytiske sammensetninger

[0021] I et ytterligere aspekt vedrører oppfinnelsen farmasøytiske sammensetninger omfattende substituerte imidazo[1,2-a]pyridiner ifølge oppfinnelsen, eller farmasøytisk akseptable salter derav, som aktive ingredienser.

45

[0022] For terapeutisk anvendelse formuleres forbindelsen ifølge oppfinnelsen som

farmasøytiske preparater for oral, rektal, parenteral eller andre administreringsformer. De farmasøytiske preparatene inneholder forbindelsen ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable ingredienser/eksipienser. De farmasøytiske preparatene kan omfatte en bærer i form av et fast, halvfast eller flytende fortynningsmiddel, eller det farmasøytiske preparatet kan være inneholdt i en kapsel.

[0023] Disse farmasøytiske preparater en ytterligere egenskap ved oppfinnelsen. Typisk er mengden av forbindelse ifølge oppfinnelsen i det farmasøytiske preparat mellom 0,1 og 90 vekt%, fortrinnsvis mellom 0,1 og - 20 vekt% i preparater for oral administrering.

[0024] Fremstilling av de farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen, i form av doseenheter for oral administrering, omfatter trinnene der forbindelsen ifølge oppfinnelsen blandes med faste, pulveriserte ingredienser kjent ifølge teknikkens stand, slik som laktose, sakkarose, sorbitol, mannitolstivelse, amylopectin, cellulose-derivater, gelatin eller andre egnede ingredienser, så vel som med desintegreringsmidler og smøremidler, slik som magnesium stearat, kalsiumstearat, natriumstearyl-fumarat og polyetylenglykolvoks. Blandingen prosesseres så til granuler eller presses til tabletter ved anvendelse av egnede fremgangsmåter kjent i teknikkens stand.

[0025] Myke gelatinkapsler kan fremstilles med kapsler inneholdende forbindelsene ifølge oppfinnelsen, vegetabiliske oljer, fett eller andre egnede vehikler for myke gelatinkapsler. Harde gelatinkapsler kan inneholde granuler av forbindelsen ifølge oppfinnelsen. Harde gelatinkapsler kan også inneholde forbindelser ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med faste pulveringredienser slik som laktose, sakkarose, sorbitol, mannitol, potetstivelse, maisstivelse, amylopectin, cellulosederivater eller gelatin.

[0026] Doseformenheter for rektal administrering kan fremstilles (i) i form av suppositorier, som inneholder forbindelsen ifølge oppfinnelsen blandet med en nøytral fet base; (ii) i form av en rektal gelatinkapsel, som inneholder forbindelsene ifølge oppfinnelsen i en blanding med en vegetabilisk olje, parafinolje eller andre egnede vehikler for rektale gelatinkapsler; (iii) i form av et ferdiglaget mikroklystér, eller (iv) i form av en tørr mikroklystérformulering som rekonstitueres i et egnet løsemiddel rett før administrering.

[0027] Flytende preparater for oral administrering kan fremstilles i form av siruper eller suspensjoner, f.eks. oppløsninger eller suspensjoner som inneholder fra 0,1 vekt% til 20 vekt% av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, og resten utgjøres av sukker eller sukkeralkoholer og en blanding av etanol, vann, glycerol, propylenglykol og polyetylenglykol. Om ønskelig kan slike flytende preparater inneholde fargemidler, smaksmidler, sakkarin og karboksymetylcellulose eller andre fortykningsmidler. Flytende preparater for oral administrering kan også fremstilles i form av tørt pulver som rekonstitueres med et egnet oppløsningsmiddel før anvendelse.

[0028] Oppløsninger for parenteral administrering kan fremstilles som en løsning av forbindelsene ifølge oppfinnelsen i et farmasøytisk akseptabelt løsningsmiddel, fortrinnsvis i en konsentrasjon fra 0,1 vekt% til 10 vekt%. Disse oppløsningene kan

også inneholde stabiliseringsmidler og/eller buffermidler og dispergeres til enhetsdoser i form av ampuller eller lignende. Oppløsninger for parenteral administrering kan også fremstilles i form av et tørt preparat som rekonstitueres med et egnet uforberedt løsningsmiddel før bruk.

5

[0029] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes i formuleringer sammen med andre aktive ingredienser, f.eks. for behandling eller profylakse av tilstander som involverer infeksjon av *Helicobacter pylori* av human gastrisk mucosa. Slike andre aktive ingredienser kan være antimikrobielle midler, og særlig:

- 10 • B-laktam antibiotika slik som amoxicillin, ampicillin, cefalotin, cefaclor eller cefixim;
- Macrolider slik som erytromycin eller claritromycin;
- aminoglycosider slik som gentamycin, kanamycin eller amikacin;
- kinoloner slik som norfloxacin, ciprofloxacin eller enoxacin;
- 15 • annet, slik som metronidazol, nitrofurantoin eller kloramfenikol; eller
- preparater inneholdende bismutsalter slik som bismutsubcitrat, bismutsubsalicylat, bismutsubkarbonat, bismutsubnitrat eller bismutsubgallat.

[0030] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes sammen med eller i kombinasjon for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse med antacider, slik som
20 aluminiumhydroksid, magnesiumkarbonat og magnesiumhydroksid eller algin syre, eller sammen eller i kombinasjon for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse med farmasøytiske midler som inhiberer syresekresjon, slik som H₂-blokerere (f.eks. cimetidin, ranitidin), H⁺K⁺-ATPase-inhibitorer (f.eks. omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol eller tenatoprazol), eller sammen eller i kombinasjon for
25 samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse med gastroprokinetiske midler (f.eks. cisaprid eller mosaprid).

[0031] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes sammen med eller i kombinasjon for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse med andre aktive
30 ingredienser, f.eks. for behandling eller profylakse av tilstander som involverer medikamentindusert magesår. Slike andre aktive ingredienser kan være NSAID, en NO-frigjørende NSAID, en COX-2-inhibitor eller en bisfosfonat.

[0032] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes sammen eller i
35 kombinasjon for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse med en gastrin-antagonist, slik som CCK2-antagonist.

[0033] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er egnet for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling og/eller forebyggelse av magesyrerelaterte sykdommer, gastro-
40 intestinale inflammatoriske sykdommer, halsbrann, symptomatisk GERD, erosiv øsofagitt, magesår, oppkast, syrefluks eller kvalme hos mennesker eller ikke-humant pattedyr, omfattende administrering av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til et menneske eller ikke-humant pattedyr med behov for dette.

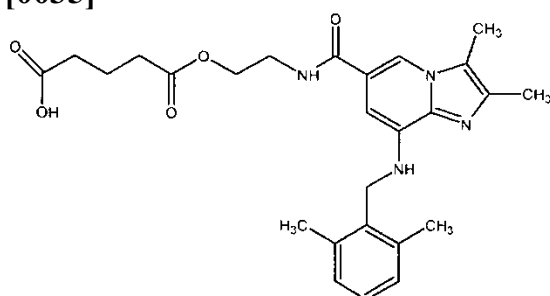
45 **[0034]** Oppfinnelsen er vist i mer detalj med følgende ikke-begrensede eksempler.

Eksempler

Eksempel 1

Fremstilling av 5-{2-[(18-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}karbonyl)amino]etoksy}-5-okso-pentansyre

[0035]



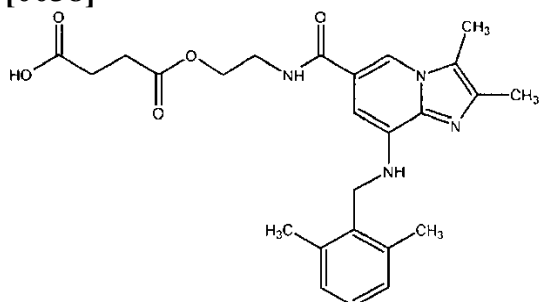
[0036] 2,3-dimetyl-8-(2,6-dimetylbenzylamino)-N-hydroksyetyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-karboksamid (erholdt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge WO02/20523) (2,0 g, 5,46 mmol) og glutaranhydrid (0,95 g, 8,33 mmol) ble tilsatt til DMF (10 ml). Blandingen ble oppvarmet til 80 °C og omrørt i 16 timer ved denne temperatur. Aceton (20 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, hvorved produktet begynte å krystallisere. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur. Etter 4 timer ble produktet filtrert fra og vasket med aceton (20 ml). 2,25 g (86 %) av tittelforbindelsen ble erhold. Strukturen til forbindelsen ble bekreftet med ¹H-NMR spektrum.

[0037] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.73 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 16H), 3.52 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 12.10 (bs, 1H).

Eksempel 2

Fremstilling av 4-{2-[(18-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}karbonyl)amino]etoksy}-4-okso-butansyre

[0038]



[0039] 2,3-dimetyl-8-(2,6-dimetylbenzylamino)-N-hydroksyetyl-imidazo[1,2-

a]pyridin-6-karboksamid (erholdt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge WO2/20523) (250 mg, 0,680 mmol) og ravsyreanhydrid (150 mg, 1,50 mmol) ble tilsatt til DMF (2 ml). Blandingen ble omrørt i 16 timer ved 70 °C. Aceton (7 ml) ble tilsatt og blandingen ble avkjølt til romtemperatur. Etter noen få timers omrøring ved romtemperatur ble det dannede presipitatet filtrert fra og vasket med aceton (10 ml). 280 mg (88 %) av tittelforbindelsen ble erholdt. Strukturen til forbindelsen ble bekreftet med ¹H-NMR spektrum.

[0040] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 2.22 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 3.55 (t, 1H), 12.21 (s, 1H).

Eksempel 3

Fremstilling av utgangsmateriale 2,3-dimetyl-8-(2,6-dimetylbenzylamino)-N-hydroksyetyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-karboksamid

[0041] Isopropyl 8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-6-karboksylat (erholdt som beskrevet i WO2/20523) (5 g, 14 mmol), etanolamin (2.0 g 33 mmol) og 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undec-7-en (DBU) 1,5 g, 10 mmol) ble oppløst i metanol (25 ml). Blandingen ble oppvarmet med tilbakestrøm over natten. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 5 °C. Det faste produktet ble filtrert fra og vasket med metanol (15 ml). 4,2 g (84 %) av tittelforbindelsen ble erholdt som et hvitt fast stoff. Strukturen til forbindelsen ble bekreftet med ¹H-NMR spektrum.

[0042] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.37 (s, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.97 (t, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.44 (t, 1H).

Biologisk effekt

[0043] Biologiske tester av forbindelsene ifølge oppfinnelsen for å bekrefte den biologiske effekten av forbindelsene ble utført ved *in vivo*-forsøk.

Inhiberende effekt på syresekresjon i hunnrotter

[0044] Hunnrotter fra Sprague-Dawley-stammen ble anvendt. De ble utstyrt med kanylerte fistler i magen (lumen) og den øvre del av duodenum, for hhv. innsamling av magesaftsekresjon og administrering av testsubstanser. En restitusjonsperiode på 14 dager etter kirurgi ble tillatt før testingen tok til.

[0045] Før sekretoriske tester ble dyrene deprivert for mat, men ikke vann, i 20 timer. Magen ble gjentatte ganger vasket gjennom magekanylen med kranvann (+37 °C), og 6 ml Ringer-Glukose ble gitt subkutant. Syresekresjon ble stimulert med infusjon i løpet av 2,5-4 timer (1,2 ml/t, subkutant) med pentagastrin og karbakol (hhv. 20 og 110 nmol/kg·t); i løpet av denne tiden ble magesekreter innsamlet i 30-minutters fraksjoner. Testsubstans eller vehikkel ble gitt enten ved 60 min etter oppstart av stimulering (intravenøs og intraduodenal dosering, 1 ml/kg), eller 2 timer før oppstart av

stimulering (oral dosering, 5 ml/kg, stengt magekanyle). Tidsintervallet mellom dosering og stimulering kan økes for å studere virkningsvarigheten. Magesaftprøver ble titrert til pH 7,0 med NaOH, 0,1M, og syreproduksjon beregnet som produkt av titrantvolum og konsentrasjon.

5

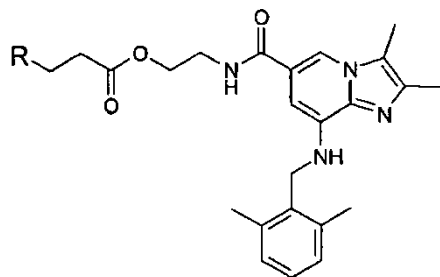
[0046] Ytterligere beregninger ble basert på gruppegjennomsnittresponser fra 4-6 rotter. I tilfeller med administrering under stimulering ble syreproduksjon i tiden etter administrering av testforbindelse eller vehikkel uttrykt som fraksjonelle responser, der syreproduksjonen i 30-minuttersperioden før administrering ble satt til 1,0. Prosentvis inhibering ble beregnet fra de fraksjonelle responser fremkalt ved hjelp av testforbindelse. I tilfeller med administrering før stimulering ble prosentvis inhibering beregnet direkte fra syreproduksjon registrert etter testforbindelse og vehikkel. Pentagastrinstimulert syresekresjon ble inhibert i rotten med begge forbindelser ifølge oppfinnelsen med mer enn 70 % etter administrering av 1 µmol/kg oralt.

10

15

P a t e n t k r a v

1. Substituert imidazo[1,2-a]pyridin med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav



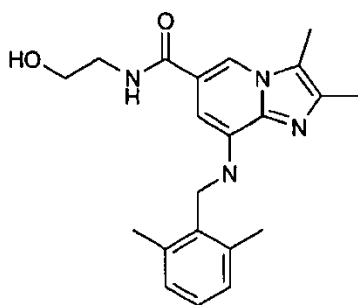
I

5 hvor R er $-\text{CH}_2\text{COOH}$ eller $-\text{COOH}$.

2. Substituert imidazo[1,2-a]pyridin ifølge krav 1, **karakterisert ved at** forbindelsen med formel I er 5-{2-[(8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetyl-
10 imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}karbonyl)-amino]etoksy}-5-oksopentansyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Substituert imidazo[1,2-a]pyridin ifølge krav 1, **karakterisert ved at** forbindelsen med formel I er 4-{2-[(8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetyl-
15 imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}karbonyl)-amino]etoksy}-4-oksobutansyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Fremgangsmåte for fremstilling av te substituerte imidazo[1,2-a]pyridin ifølge krav 1, **karakterisert ved at** 2,3-dimetyl-8-(2,6-dimetylbenzylamino)-N-hydroksyetyl-
20 imidazo[1,2-a]pyridin-6-karboksamid med formel II



II

tillates å reagere med et anhydrid valgt fra glutaranhydrid og ravsyreanhydrid i et løsningsmiddel ved en temperatur som varierer mellom 40 og 130 °C.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, **karakterisert ved at** løsningsmidlet er valgt fra dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, tetrahydrofuran, sykliske ketoner og alisykliske ketoner.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4 eller 5, **karakterisert ved at** fremgangsmåten utføres under trykk som varierer fra atmosfærisk trykk til 5×10^2 Kpa.

- 7.** Farmasøytisk sammensetning omfattende substituert imidazo[1,2-a]pyridin ifølge krav 1 i kombinasjon med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.
- 5 **8.** Anvendelse av substituert imidazo[1,2-a]pyridin ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament for behandling og forebyggelse av magesyrerelaterte syksommer, gastrointestinale inflammatoriske sykdommer, symptomatisk GERD, erosiv øsofagitt, magesår, halsbrann, oppkast, syrerefluks og kvalme.