

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157193 B

(21) Patentansøgning nr.: 3074/82

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 471/04

(22) Indleveringsdag: 08 jul 1982

(24) Løbedag: 11 nov 1981

(41) Alm. tilgængelig: 08 jul 1982

(44) Fremlagt: 20 nov 1989

(86) International ansøgning nr.: PCT/JP81/00328

(86) International indleveringsdag: 11 nov 1981

(85) Videreførelsesdag: 08 jul 1982

(30) Prioritet: 11 nov 1980 JP 159016/80 18 dec 1980 JP 179950/80

(71) Ansøger: *OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.; No. 9 Kandatsukasa-Cho 2-Chome; Chiyoda-ku; Tokyo 100, JP

(72) Opfinder: Tominaga *Michiaki; JP, Yang *Yung-Hsiung; JP, Ogawa *Hidenori; JP, Nakagawa *Kazuyuki; JP

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af carbostyrlforbindelser

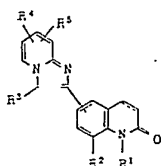
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

azopyridylgruppen er bundet til 5- eller 6-stillingen i carbostyrlkernen, med det forbehold at R², når imidazopyridylgruppen er bundet til 5-stillingen i carbostyrlkernen, ikke er H, alkyl eller halogen, eller farmaceutisk acceptable salte heraf, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne I og farmaceutisk acceptable salte heraf udviser cardiotonisk virkning.

3074-82

Carbostyrlforbindelser med formlen



I

hvor R¹ betegner H, alkyl, alkenyl, alkynyl eller phenylalkyl, R² betegner H, alkyl, alkoxy, halogen eller hydroxy, R³ betegner H, alkyl, halogen, nitroso, amino, alkylamino, alkanoylamino, N,N-dialkylaminomethyl, carbamoylmethyl, cyanomethyl eller carboxymethyl, R⁴ og R⁵ hver især betegner H, halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy eller nitro, den med ——— betegnede carbon-carbon-binding er en enkeltbinding eller dobbeltbinding, og imid-

DK 157193 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogi-
fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte
carbostyrylforbindelser med formlen I, som defineret
i krav 1's indledning, og farmaceutisk acceptable
salte deraf, der er værdifulde som cardiotoniske
midler.

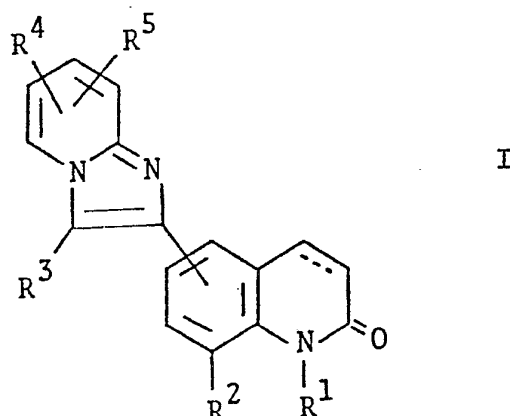
Der kendes forskellige carbostyrylforbindelser,
der har hypotensiv, blodpladekoaguleringshæmmende
eller antiallergisk virkning således som beskrevet
i belskrivelserne til japanske patentansøgninger
(OPI) nr. 130589/79, 135785/79, 138585/79, 141785/79,
76872/80, 49319/80, 53283/80, 53284/80 og 83781/80
(udtrykket "OPI" som her benyttet refererer til
en publiceret ikke-forundersøgt japansk patentan-
søgning).

Endvidere beskrives i EP offentliggørelses-
skrift nr. 7525 og EP offentliggørelsesskrift nr.
8014 isoquinolinforbindelser, der har hjerte- og
kredsløbsvirkninger.

De omhandlede carbostyrylforbindelser er
imidlertid strukturelt forskellige fra de kendte
carbostyryl- og isoquinolinforbindelser.
Beskrivelse af opfindelsen.

Formålet med opfindelsen er at tilvejebringe
carbostyrylforbindelser med en cardiotonisk virkning.

Som resultat af udstrakte undersøgelser er
man nået frem til den foreliggende opfindelse, der
angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af
en carbostyrylforbindelse med formlen I



hvor R^1 betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe eller en lavere alkynylgruppe;

R_2 betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoxygruppe, et halogenatom eller en

5 hydroxygruppe;

R_3 betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, et halogenatom, en nitrosogruppe, en aminogruppe, en N,N-tri-lavere-alkylammoniummethylgruppe, en N,N-di-lavere

10 alkylaminomethylgruppe, en carbamoylmethylgruppe, en cyanomethylgruppe eller en carboxymethylgruppe;

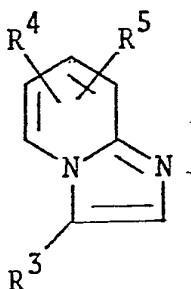
R_4 og R_5 , der er ens eller forskellige, hver især betegner et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en hydroxygruppe, en lavere alkoxy-

15 gruppe eller en nitrogruppe;

bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilkernen er en enkeltbinding eller en dobbeltbinding; og

den stilling, hvori imidazopyridylgruppen med formlen

20



25

er knyttet til carbostyrilkernen, er 5- eller 6-stillingen;

med det forbehold, at R^2 , når imidazopyridylgruppen er knyttet til carbostyrilkernens 5-stilling, ikke

30

må være et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller et halogenatom; eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

35

Forbindelserne med formlen I og farmaceutisk acceptable salte deraf har en stimulerende virkning på hjertemuskelkontraktion eller en positiv inotrop virkning og en forøgende virkning på den coronare blodgennemstrømning og er nyttige som cardiotonisk
5 middel til behandling af hjertesygdomme såsom kongestivt hjertesvigt. De er fordelagtige, idet de ikke eller kun i ringe grad forøger hjerteslaget.

Det her benyttede udtryk "lavere alkyl" betegner en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbon-
10 atomer såsom en methylgruppe, en ethylgruppe, en propylgruppe, en isopropylgruppe, en butylgruppe, en tert.-butylgruppe, en pentylgruppe og en hexylgruppe.

Udtrykket "lavere alkenyl" som her benyttet betegner en ligekædet eller forgrenet alkenylgruppe
15 med 2-6 carbonatomer såsom en vinylgruppe, en allylgruppe, en crotylgruppe, en 1-methylallylgruppe, en 3-butenylgruppe, en 2-pentenylgruppe, en 3-pentenylgruppe, en 4-pentenylgruppe, en 2-methyl-3-butenylgruppe, en 1-methyl-3-butenylgruppe, en 2-hexenylgruppe,
20 en 3-hexenylgruppe, en 4-hexenylgruppe, en 5-hexenylgruppe, en 2-methyl-4-pentenylgruppe, en 1-methyl-4-pentenylgruppe, en 2-methyl-3-pentenylgruppe og en 1-methyl-3-pentenylgruppe.

Udtrykket "lavere alkynyl" som her benyttet
25 betegner en ligekædet eller forgrenet alkynylgruppe med 2-6 carbonatomer såsom en ethynylgruppe, en 2-propynylgruppe, en 1-propynylgruppe, en 2-butyngylgruppe, en 3-butyngylgruppe, en 2-pentyngylgruppe, en 3-pentyngylgruppe, en 4-pentyngylgruppe, en 2-methyl-3-butyngylgruppe,
30 en 1-methyl-3-butyngylgruppe, en 2-hexynylgruppe, en 3-hexynylgruppe, en 4-hexynylgruppe, en 5-hexynylgruppe, en 2-methyl-4-pentyngylgruppe, en 1-methyl-4-pentyngylgruppe, en 2-methyl-3-pentyngylgruppe og en 1-methyl-3-pentyngylgruppe.

35 Udtrykket "halogen" som her benyttet betegner et halogenatom såsom chlor, brom, iod og fluor.

Udtrykket "N,N-di-lavere alkylaminomethyl" som her benyttet betegner en N,N-di-lavere alkylaminomethylgruppe med en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonatomer i hver alkyl-del såsom en N,N-dimethylaminomethylgruppe, en N-methyl-N-ethylaminomethylgruppe, en N,N-diethylaminomethylgruppe, en N-methyl-N-propylaminomethylgruppe, en N-ethyl-N-isopropylaminomethylgruppe, en N,N-dipropylaminomethylgruppe, en N-methyl-N-butylaminomethylgruppe, en N-ethyl-N-tert.-butylaminomethylgruppe, en N,N-dibutylaminomethylgruppe, en N-methyl-N-pentylaminomethylgruppe, en N-propyl-N-pentylaminomethylgruppe, en N,N-dipentylaminomethylgruppe, en N-methyl-N-hexylaminomethylgruppe, en N-butyl-N-hexylaminomethylgruppe og en N,N-dihexylaminomethylgruppe.

Med udtryket "lavere alkoxy" som her benyttet menes en ligekædet eller forgrenet alkoxygruppe med 1-6 carbonatomer såsom en methoxygruppe, en ethoxygruppe, en propoxygruppe, en isopropoxygruppe, en butoxygruppe, en tert.-butoxygruppe, en pentyloxygruppe og en hexyloxygruppe.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

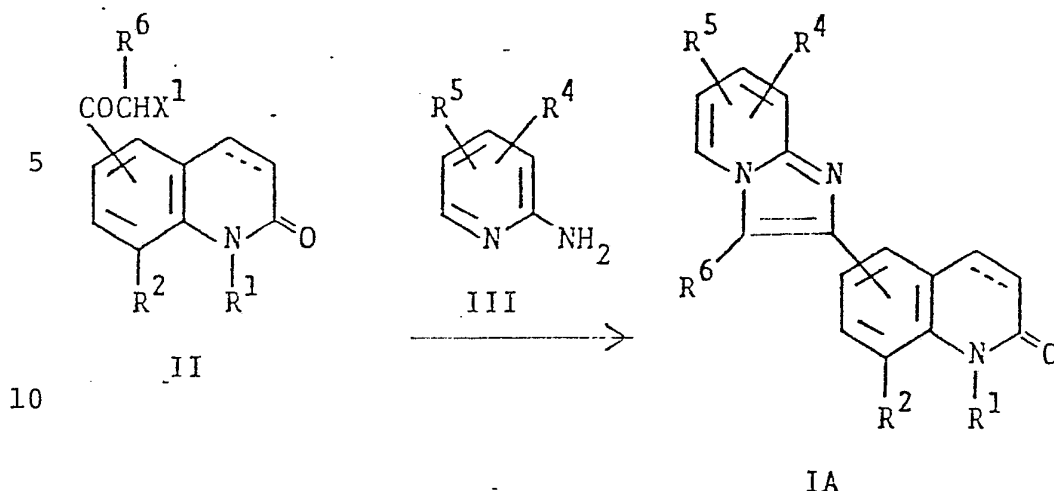
De omhandlede forbindelser med formlen I fremstilles således ved forskellige, alternative fremgangsmåder. Et foretrukket eksempel herpå er en fremgangsmåde ifølge nedenstående reaktionsskema-1.

25

30

35

Reaktionsskema-1



I ovenstående formler betegner X^1 et halogenatom, og R^6 betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, og R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem carbostyrilkernens 3- og 4-stillinger har samme betydninger som ovenfor angivet.

I formelen II omfatter eksempler på det af X^1 repræsenterede halogenatom chlor, fluor, brom og iod.

Omsætningen mellem forbindelsen med formelen II og forbindelsen med formel III, der er en kendt forbindelse, kan udføres i fraværelse af opløsningsmidler eller i nærværelse af et passende opløsningsmiddel, fortrinsvis i nærværelse af et opløsningsmiddel. Der er ingen særlig begrænsning med hensyn til opløsningsmidlerne og et hvilket som helst opløsningsmiddel, der ikke påvirker reaktionen skadeligt, kan benyttes.

Eksempler på egnede indifferente opløsningsmidler, der kan benyttes, omfatter vand, lavere alkoholer såsom methanol, ethanol, isopropanol og butanol, aromatiske carbonhydrider såsom benzen, toluen og xylen, ethere såsom dioxan og tetrahydrofuran, nitriler såsom acetonitril og propionitril, dimethylsulfoxid, dimethylformamid og hexamethylphosphorsyretriamid.

Ved ovenstående omsætning kan forholdet mellem forbindelsen med formelen III og forbindelsen med formelen II varieres

indenfor brede rammer. Sædvanligvis udføres omsætningen under anvendelse af mindst en ækvimolær mængde, og fortrinsvis fra 1,5 til 3 mol, af forbindelsen med formelen III pr. mol af forbindelsen med formelen II.

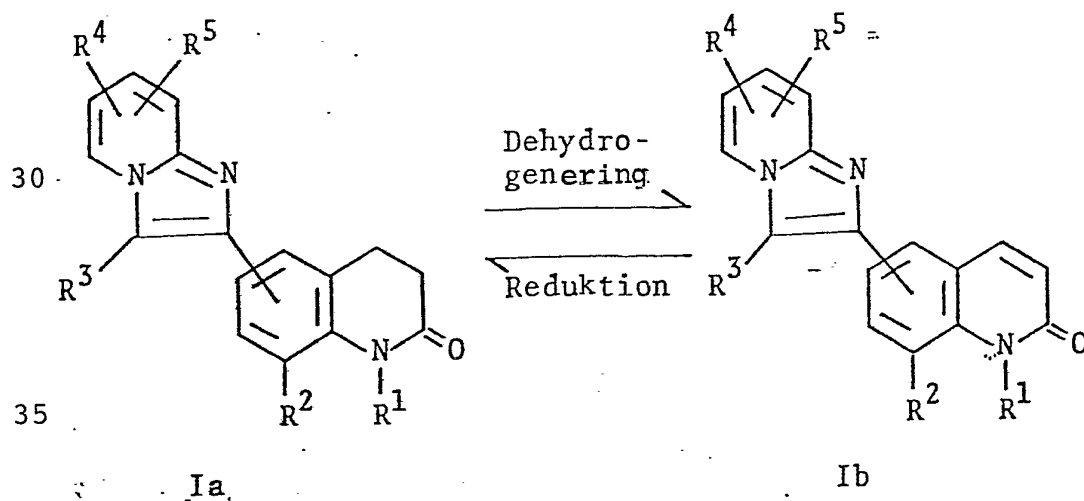
5 Omsætningen kan endvidere udføres i nærværelse af en basisk forbindelse, der sædvanligvis benyttes som dehydrohalogenerende middel.

Eksempler på en egnet basisk forbindelse omfatter uorganiske basiske forbindelser, f.eks. metal-
10 carbonater eller -hydrogencarbonater såsom natriumcarbonat, kaliumcarbonat og natriumhydrogencarbonat, organiske, basiske forbindelser, såsom triethylamin, pyridin og N,N-dimethylanilin.

Omsætningen kan sædvanligvis udføres ved en
15 temperatur fra omkring stuetemperatur til 150°C og vil i almindelighed være afsluttet i løbet af ca. 1 til 10 timer.

Af forbindelserne med formelen I kan de forbindelser, hvori bindingen mellem 3- og 4-stillingerne
20 i carbostyrilkernen er en enkeltbinding (dvs. forbindelser med formelen Ia), og de forbindelser, hvori en sådan binding er en dobbeltbinding (dvs. forbindelser med formelen Ib), omdannes til hinanden ved reduktionsreaktion eller dehydrogeneringsreaktion som vist i
25 nedenstående reaktionsskema-2.

Reaktionsskema-2



I ovenstående formler har R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 samme betydning som ovenfor angivet.

Dehydrogenering af forbindelsen med formlen Ia udføres i et egnet opløsningsmiddel under anvendelse af et dehydrogeneringsmiddel. Eksempler på egnede dehydrogeneringsmidler omfatter benzoquinoner, såsom 2,3-dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon og chloranil (2,3,5,6-tetrachlorbenzoquinon), halogeneringsmidler, såsom N-bromsuccinimid, N-chlorsuccinimid og brom, dehydrogeneringsmidler såsom svovl og selendioxid, dehydrogenerings-metalkatalysatorer, såsom palladium-carbon, palladiumsort, platinsort, palladiumoxid og Raney-nikkel.

Når der benyttes benzoquinoner og halogeneringsmidler som dehydrogeneringsmiddel, kan den mængde af dehydrogeneringsmidlet, der benyttes, varieres indenfor vide grænser. Sædvanligvis benyttes 1 til 5 mol, fortrinsvis 1 til 2 mol, af dehydrogeneringsmidlet pr. mol af forbindelsen med formlen Ia. Når der benyttes dehydrogenerings-metalkatalysatorer benyttes de i almindelige katalytiske mængder. F.eks. benyttes katalysatorerne i omtrent samme vægtmængde som den forbindelse med formlen Ia, der skal benyttes.

Eksempler på egnede opløsningsmidler indbefatter vand, ketoner, såsom acetone, ethere, såsom dioxan, tetrahydrofuran, methoxyethanol og dimethoxyethan, aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen, xylen, phenetol, tetralin, cumen og chlorbenzen, halogenerede carbonhydrider, såsom dichlormethan, dichlorethan, chlorform og carbontetrachlorid, alkoholer såsom methanol, ethanol, isopropanol, butanol, tert.-tutanol, amylalkohol og hexanol, protiske, polære, opløsningsmidler, såsom eddikesyre, aprotiske polære opløsningsmidler såsom DMF, DMSO og hexamethylphosphorsyretriamid.

Omsætningen udføres sædvanligvis ved stuetemperatur til 300°C, fortrinsvis ved stuetemperatur

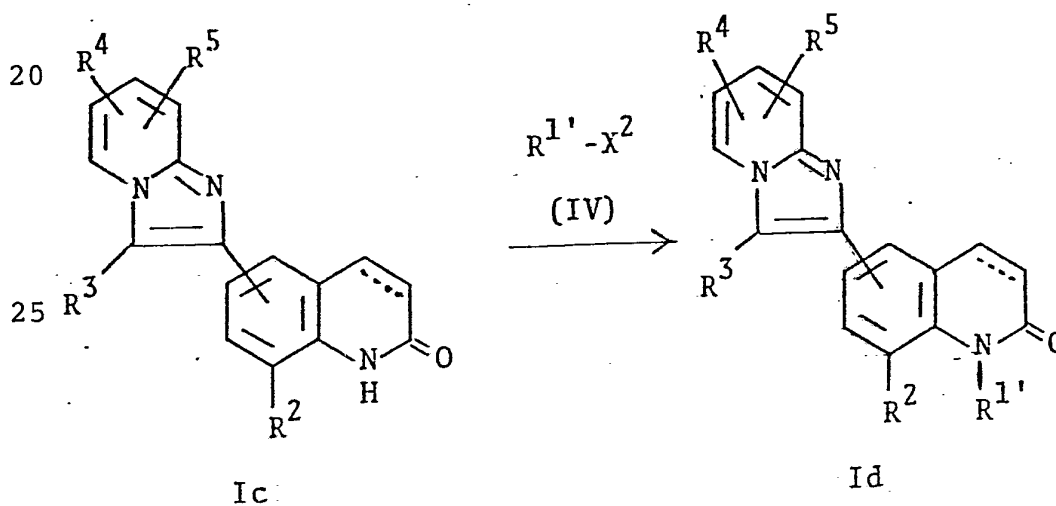
til 200°C, og vil sædvanligvis være afsluttet i løbet af ca. 1 til 40 timer.

Reduktionen af forbindelserne med formlen Ib kan forløbe under sædvanlige betingelser for katalytiske reduktioner. Eksempler på katalysatorer, der kan benyttes, indbefatter metaller, såsom palladium, palladiumsort, palladium-carbon, platin, platinoxid, platinsort, Raney-nikkel i de sædvanligt benyttede katalytiske mængder.

Med hensyn til opløsningsmidlet kan der f.eks. benyttes vand, methanol, ethanol, isopropanol, dioxan, THF, hexan, cyclohexan, ethylacetat, eddikesyre.

Reduktionsreaktionen kan enten udføres ved atmosfæretryk eller under tryk. Sædvanligvis udføres reaktionen ved ca. 0 til 100°C, fortrinsvis ved stuetemperatur til 70°C, og ved atmosfæretryk til 10 kg/cm², fortrinsvis ved atmosfæretryk til 5 kg/cm².

Reaktionsskema-3



I ovenstående formler betegner R^{1'} en lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe eller en lavere alkynylgruppe, X² betegner et halogenatom, og R², R³, R⁴ og R⁵ har den ovenfor angivne betydning.

Ifølge reaktionsskema-3 kan - i det tilfælde, hvor de af R², R³, R⁴ og R⁵ repræsenterede grupper

hver især er en indifferent gruppe - en forbindelse med formlen I, hvori R^1 betegner et hydrogenatom, eller en forbindelse med formlen Ic omdannes til en tilsvarende forbindelse med formlen I, hvori R^1 betegner en lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, eller en lavere alkynylgruppe, dvs. en forbindelse med formlen Id.

Mere specielt omsættes en forbindelse med formlen Ia med en basisk forbindelse, f.eks. natriumhydrid, kaliumhydrid, natriumamid, kaliumamid, alkali-
metaller, såsom natriummetal og kaliummetal, til omdannelse af forbindelsen med formlen Ic til dens alkalimetalsalt, hvori nitrogenatomet i carbostyrilkernens 1-stilling tager del i saltdannelse. Denne omsætning kan udføres i et passende opløsningsmiddel, f.eks. aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen og xylen, mættede carbonhydrider, såsom n-hexan og cyclohexan, ethere, såsom diethylether, diethylenglycoldimethylether, 1,2-dimethoxyethan og dioxan, og aprotiske, polære opløsningsmidler, såsom dimethylformamid, hexamethylphosphorsyretriamid og dimethylsulfoxid, idet aprotiske, polære opløsningsmidler foretrækkes.

Omsætningen udføres ved en temperatur fra 0 til 200°C, fortrinsvis fra stuetemperatur til 50°C.

Det således opnåede alkalimetalsalt af forbindelsen med formlen Ic omsættes med ethalogenid med formlen IV på sædvanlig måde. Denne reaktion forløber fordelagtigt i et passende opløsningsmiddel, der kan benyttes ved omdannelsen af en forbindelse med formlen Ic til dens alkalimetalsalt, sædvanligvis ved en temperatur fra ca. 0 til 70°C, fortrinsvis fra 0°C til stuetemperatur.

Forholdet mellem den basiske forbindelse, der skal benyttes, og forbindelsen med formlen Ic er sædvanligvis 1 til 5 mol, fortrinsvis 1 til 3 mol, af den basiske forbindelse pr. mol af forbindelsen med formlen Ic. På den anden side er forholdet mellem

halogenidet af forbindelsen med formlen IV, der skal benyttes, og forbindelsen med formlen Ic sædvanligvis 1 til 5 mol, fortrinsvis 1 til 3 mol, af halogenidet med formlen IV pr. mol af forbindelsen med formlen Ic.

- 5 Reaktionen kan tilendebringes i løbet af ca. 1/2 time til 15 timer.

Carbostyrylforbindelserne med formlen II, der benyttes som udgangsforbindelse i reaktionsskema-1, kan let fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

- 10 F.eks. kan de fremstilles ved de i nedenstående reaktionsskemaer-4, -5, og -6.

Af forbindelserne med formlen II kan de forbindelser, hvori R^2 betegner en hydroxygruppe eller en lavere alkoxygruppe, fremstilles ifølge reaktionsskema-

- 15 4 eller -5.

20

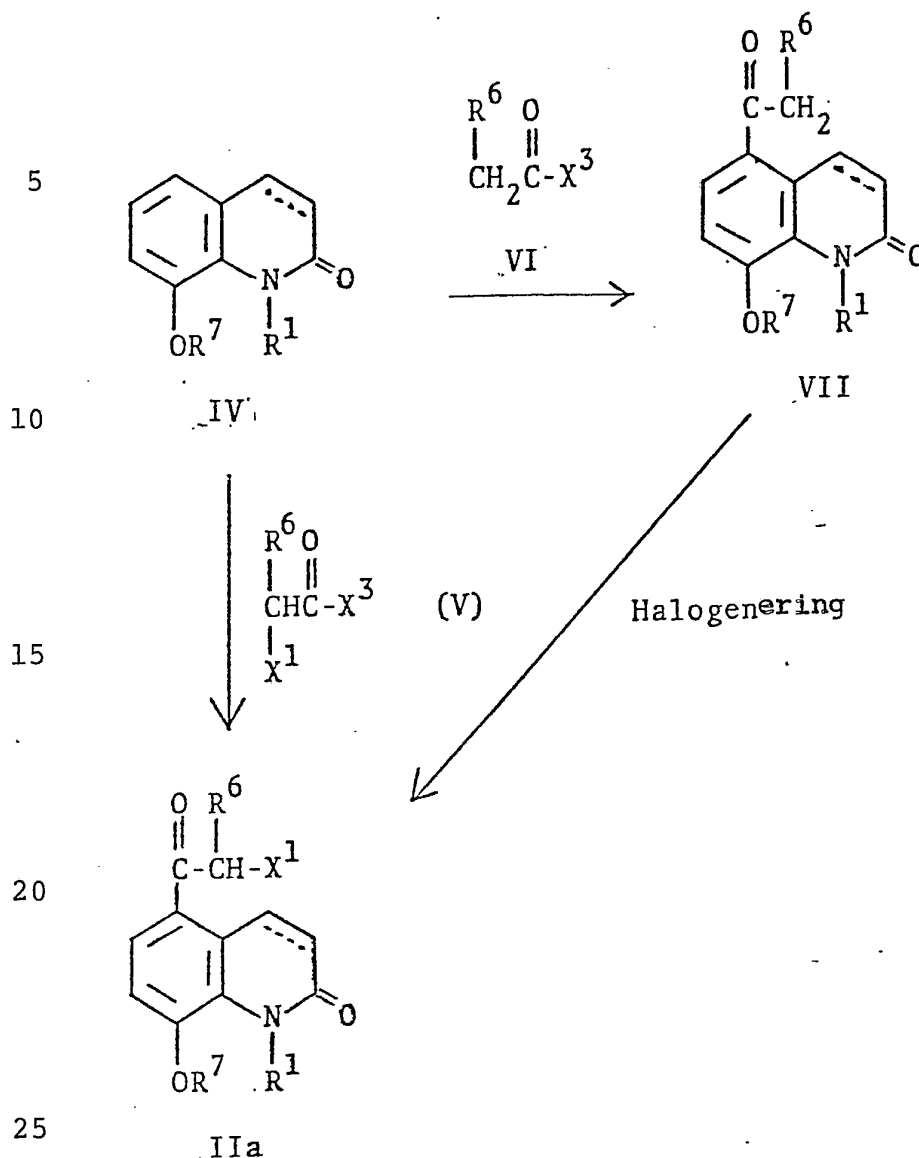
25

30

35

11

Reaktionsskema-4



I ovenstående formler har R^1 , R^6 , X^1 og bindin-
gen mellem carbostyrilkernens 3- og 4-stillinger samme
betydning som angivet ovenfor, X^3 betegner et halogen-
atom, og R^7 betegner et hydrogenatom eller en lavere
alkylgruppe.

Ifølge reaktionsskema-4 ovenfor kan omsætnin-
gen mellem carbostyrilderivatet med formlen IV og halo-
genalkanoylhalogenidderivatet med formlen V sædvanlig-
vis udføres i nærværelse af en Lewis-syre som kataly-
sator.

Ved omsætningen kan en vilkårlig sædvanligt
anvendt Lewis-syre fordelagtigt benyttes, f.eks. alu-

miniumchlorid, jernchlorid, zinkchlorid eller tinchlorid.

Omsætningen kan enten udføres i fraværelse af opløsningsmidler eller i nærværelse af et egnet indifferent opløsningsmiddel, f.eks. carbondisulfid, methylenchlorid, 1,2-dichlorethan, chlorbenzen, nitrobenzen, diethylether eller dioxan.

Omsætningen kan sædvanligvis udføres ved omkring stuetemperatur til 150°C , fortrinsvis stuetemperatur til 100°C .

10 Mængdeforholdet mellem forbindelsen med formlen V og forbindelsen med formlen IV er sædvanligvis en ækvimolær mængde til et stort overskud, fortrinsvis 2 til 6,5 mol, af forbindelsen med formlen V pr. mol af forbindelsen med formlen IV.

15 Alternativt kan en forbindelse med formlen IIa fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formlen IV med en forbindelse med formlen VI i stedet for med en forbindelse med formlen V til dannelsen af en forbindelse med formlen VII og derpå halogenere denne forbindelse.

20 Ved omsætningen mellem forbindelsen med formlen IV og forbindelsen med formlen VI kan benyttes de samme reaktionsbetingelser som de, hvorunder forbindelsen med formlen IV og forbindelsen med formlen V omsættes.

25 Halogenering af forbindelsen med formlen VII kan udføres i nærværelse af et sædvanligt anvendt halogeneringsmiddel. Der kan ved omsætningen benyttes forskellige kendte halogeneringsmidler. Som eksempler kan nævnes halogener, såsom brom og chlor, N-halogen-succinimider, såsom N-bromsuccinimid og N-chlorsuccinimid.

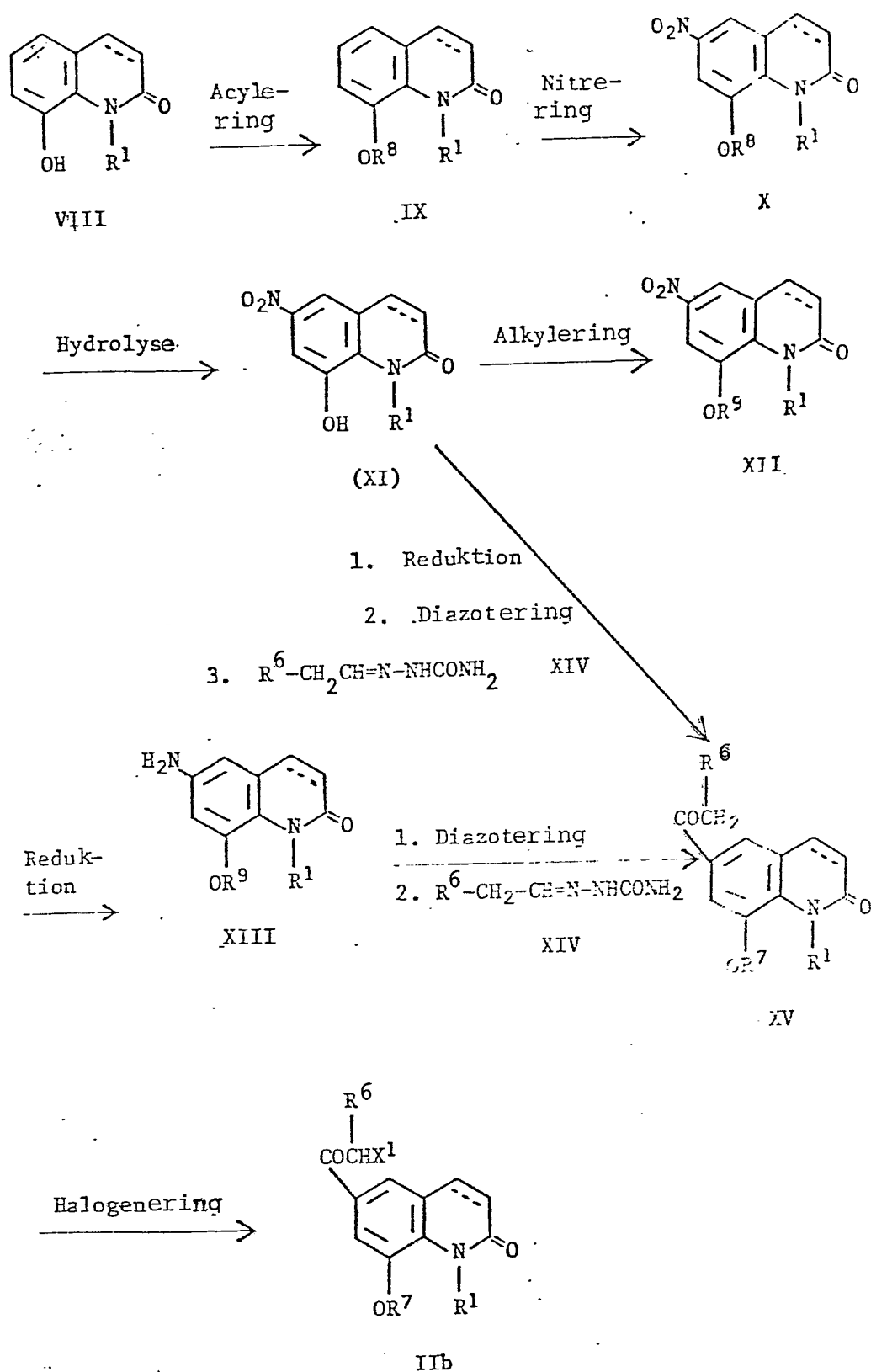
35 Forholdet mellem halogeneringsmidlet og forbindelsen med formlen VII er sædvanligvis ca. 1 til 10 mol, fortrinsvis 1 til 5 mol, af halogeneringsmidlet pr. mol af forbindelsen med formlen VII.

Eksempler på opløsningsmidler, der kan benyttes ved halogeneringen af forbindelsen med formlen VII,

omfatter halogenerede carbonhydrider såsom dichlor-methan, dichlorethan, chloroform og carbontetrachlorid, og organiske syrer såsom eddikesyre og propionsyre.

- 5 Omsætningen forløber sædvanligvis let under isafkøling eller ved en temperatur indtil det benyttede opløsningsmiddels kogepunkt, fortrinsvis ved stuetemperatur til 40°C, og er i almindelighed tilendebragt i løbet af ca. 1 til 10 timer. Ved omsætningen
- 10 kan benyttes en radikal-reaktionsinitiator, såsom benzoylperoxid og hydrogenperoxid.

Reaktionsskema-5



I ovenstående formler betegner R^8 en lavere alkanoylgruppe, R^9 betegner en lavere alkylgruppe, R^1 , R^6 , R^7 , X^1 og bindingen mellem carbostyrilkernens 3- og 4-stillinger har samme betydning som ovenfor angivet.

Acyleringen af forbindelsen med formlen VIII kan udføres ved at omsætte forbindelsen med formlen VIII med et lavere alkansyreanhydrid eller -syre-halogenid uden opløsningsmiddel eller i et opløsnings-
10 middel såsom pyridin, benzen, nitrobenzen, ether, acetone og dioxan, i nærværelse af en basisk forbindelse eller f.eks. et alkalimetalscarbonat, såsom natriumcarbonat eller kaliumcarbonat, organiske baser, såsom triethylamin, N,N-dimethylanilin og 1,5-diazabicyclo-
15 [5,4,0]undecen-5 (DBU), eller en sur forbindelse, såsom svovlsyre og p-toluensulfonsyre.

Forholdet mellem det lavere alkansyreanhydrid eller, syrehalogenidet, der skal benyttes, og forbindelsen med formlen VIII er sædvanligvis mindst 1 mol
20 til et stort overskud, fortrinsvis 1 til 10 mol, af anhydridet eller halogenidet pr. mol af forbindelsen med formlen VIII.

Acyleringsreaktionen kan sædvanligvis forløbe ved en temperatur fra ca. -10°C til 150°C , fortrinsvis 0 til 100°C , og almindeligvis tilendebringes i
25 løbet af ca. 10 minutter til 10 timer.

Nitreringen af forbindelsen med formlen IX kan udføres uden opløsningsmiddel eller i et opløsningsmiddel, såsom eddikesyre, eddikesyreanhydrid eller svovlsyre,
30 syre, i nærværelse af et nitreringsmiddel, såsom rygende salpetersyre, koncentreret salpetersyre, en blandet syre (en blanding af svovlsyre, rygende svovlsyre, phosphorsyre eller eddikesyreanhydrid og salpetersyre), en kombination af et alkalimetalsnitrat og svovlsyre,
35 syre, et blandet syreanhydrid af en organisk syre og salpetersyre, såsom acetylnitrat eller benzoylnitrat en kombination af nitrogenpentoxid eller salpetersyre og sølvnitrat, en kombination af acetonecyanohydrin-

nitrat eller alkylnitrat og svovlsyre eller polyphosphorsyre. Mængden af nitreringsmiddel, der skal anvendes, er sædvanligvis 1 til 1,5 mol pr. mol af forbindelsen med formlen IX.

- 5 Omsætningen kan sædvanligvis forløbe ved ca. -10 til 50°C og kan i almindelighed være tilendebragt i løbet af ca. 1 til 10 timer.

- Hydrolysen af forbindelsen med formlen X kan udføres i fraværelse af opløsningsmidler eller i et
10 egnet opløsningsmiddel såsom vand, methanol, ethanol, isopropanol og eddikesyre under anvendelse af en syre eller en alkalisk forbindelse. Eksempler på egnede syrer omfatter saltsyre og svovlsyre, og eksempler på
15 alkaliske forbindelser omfatter kaliumhydroxid, natriumhydroxid, kaliumcarbonat, natriumcarbonat og natriumhydrogencarbonat. Mængderne af syren og den alkaliske forbindelse er for begges vedkommende mindst 1 mol pr. mol af forbindelsen med formlen X. Sædvanligvis anvendes de i et stort overskud i forhold til forbindel-
20 sen med formlen X. Omsætningen kan sædvanligvis udføres ved en temperatur fra ca. stuetemperatur til 100°C og i almindelighed tilendebringes i løbet af ca. 1/2 til 5 timer.

- Alkyleringen af forbindelsen med formlen XI
25 kan udføres i nærværelse af en basisk forbindelse under anvendelse af et sædvanligt alkyleringsmiddel. Eksempler på egnede basiske forbindelser omfatter alkalimetaller såsom natriummetal og kaliummetal, og hydroxider, carbonater, bicarbonater og alkoholater
30 deraf, og aminer såsom pyridin og piperidin. Med hensyn til alkyleringsmidlet kan dette illustreres ved alkylhalogenider, såsom alkyljodid (f.eks. methyljodid), alkylchlorid og alkylbromid (f.eks. methylbromid), og dialkylsulfater, såsom dimethylsulfat og
35 diethylsulfat.

Omsætningen kan fordelagtigt udføres i et egnet opløsningsmiddel. Eksempler på egnede opløsningsmidler omfatter vand, lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol,

isopropanol og n-butanol, og ketoner, såsom acetone og methylethylketon.

Alkyleringsmidlet anvendes sædvanligvis i en mængde fra i det mindste ækvimolær mængde til et stort overskud, fortrinsvis 1 til 2 mol pr. mol af forbindelsen med formlen XI.

Reaktionen kan forløbe med lethed ved en temperatur på fra omkring stuetemperatur til kogepunktet af det benyttede opløsningsmiddel. I almindelighed kan reaktionen gennemføres under opvarmning.

Reduktion af forbindelsen med formlen XII eller XI kan let gennemføres ved at underkaste forbindelsen med formlen XII eller XI en katalytisk reduktion i et opløsningsmiddel, såsom vand, eddikesyre, methanol, ethanol, diethylether, og dioxan, i nærværelse af en katalysator, som f.eks. palladiumsort, palladium-carbon, platinoxid, platinsort og Raney-nikkel, sædvanligvis ved stuetemperatur under atmosfæretryk, eller under anvendelse af en kombination af jern, zink, tin eller stannochlorid og en syre (f.eks. myresyre, eddikesyre, saltsyre, phosphorsyre eller svovlsyre), en kombination af jern, ferrosulfat, zink eller tin og et alkali (f.eks. alkalimetallhydroxider, alkalimetallcarbonater eller ammoniak), sulfater, natriumdithionit, sulfitter.

Diazotering af forbindelsen med formlen XIII eller reduktionsproduktet af forbindelsen med formlen XI kan udføres i en vandig opløsning under anvendelse af natriumnitrit og saltsyre eller svovlsyre ved en temperatur på fra ca. -30°C til stuetemperatur i ca. 1 til 3 timer.

Diazoniumsaltet af reduktionsproduktet af forbindelsen med formlen XI eller forbindelsen med formlen XIII kan yderligere omsættes med én forbindelse med formlen XIV til dannelselse af en forbindelse med formlen XV. Den mængde af forbindelsen med formlen XIV, som skal anvendes, udgør sædvanligvis fra ca. 1 til 5 mol, fortrinsvis 1 til 2 mol, pr. mol af diazoniumsaltet.

Reaktionen kan med fordel udføres i nærværelse af et pufringsmiddel, såsom natriumacetat, natriumcarbonat, calciumcarbonat og natriumsulfit, og kobbersulfat som katalysator, sædvanligvis ved 0 til
 5 40°C i ca. 1 til 5 timer.

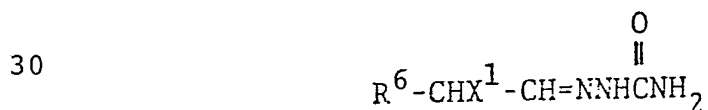
Halogeneringen af forbindelsen med formlen XV kan udføres under anvendelse af et halogeneringsmiddel, såsom halogener, f.eks. brom eller chlor, eller N-halogen-succinimider, f.eks. N-bromsuccinimid eller N-chlorsuccinimid.
 10 cinimid.

Mængden af halogeneringsmidlet i forhold til forbindelsen med formlen XV udgør sædvanligvis 1 til 10 mol, fortrinsvis 1 til 5 mol, halogeneringsmiddel pr. mol af forbindelsen med formlen XV.

15 Som eksempler på egnede opløsningsmidler, der kan anvendes ved reaktionen, kan nævnes halogenerede alkaner, såsom dichlormethan, dichlorethan, chloroform og carbontetrachlorid.

Reaktionen kan forløbe med lethed under isafkøling eller ved en temperatur på op til kogepunktet af det anvendte opløsningsmiddel, fortrinsvis ved en temperatur mellem stuetemperatur og 40°C, og kan fortsættes sædvanligvis i ca. 1 til 10 timer. Der kan ved reaktionen benyttes radikal-reaktionsinitiatorer, såsom peroxider,
 25 f.eks. benzoylperoxid, hydrogenperoxid.

Alternativt kan der efter diazotering af reduktionsproduktet af forbindelsen med formlen XI eller forbindelsen med formlen XIII benyttes en forbindelse med formlen



hvor R⁶ og X¹ har den før angivne betydning, i stedet for forbindelsen med formlen XIV, hvorved forbindelsen
 35 med formlen IIb kan fremstilles direkte ud fra forbindelsen med formlen XIII. I dette tilfælde kan der anvendes de samme reaktionsbetingelser som dem, under hvilke reaktionen med anvendelse af forbindelsen med

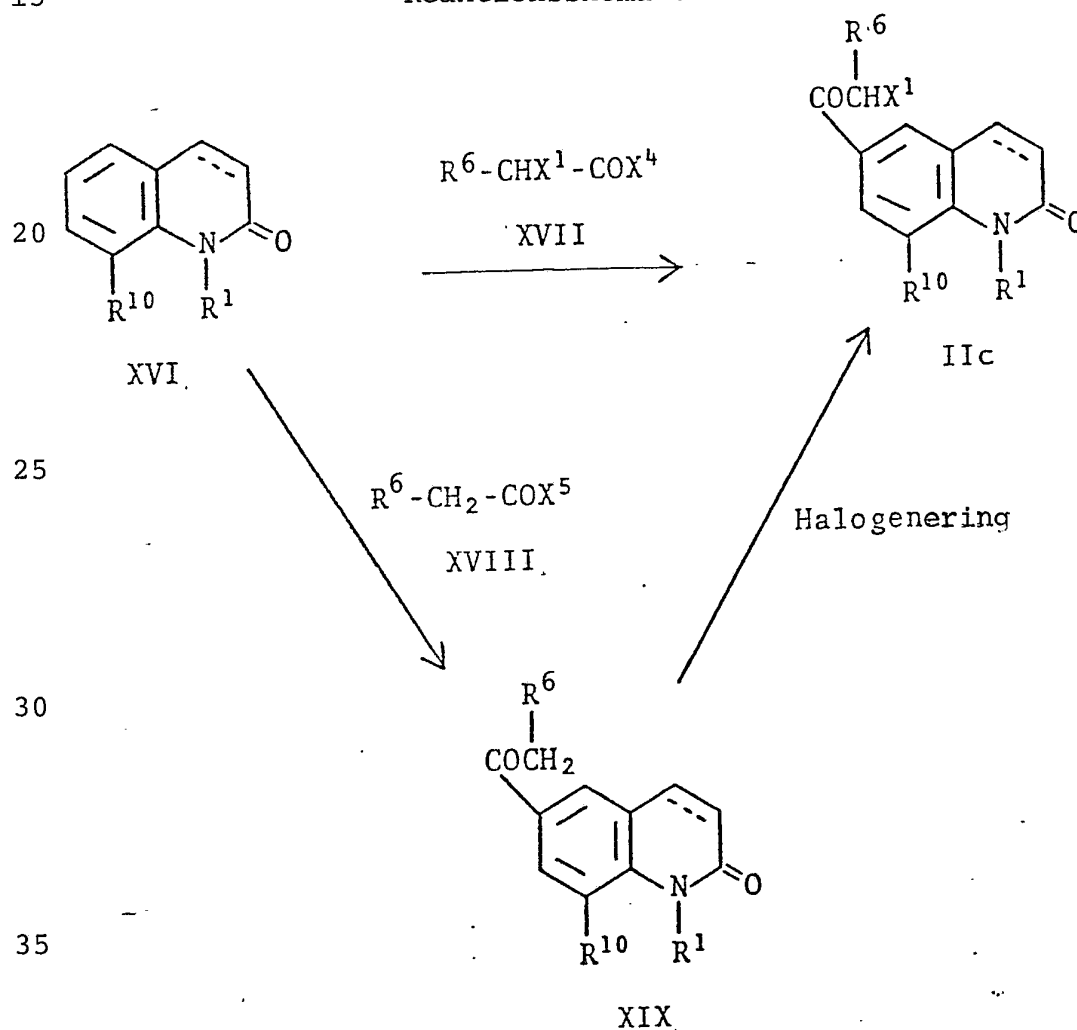
formlen XIV udføres.

Blandt forbindelserne med formlen XV eller IIb kan de forbindelser, i hvilke R^7 betegner et hydrogenatom, fremstilles ved at opvarme forbindelsen med
 5 formlen XV eller IIb, hvor R^7 betegner en lavere alkylgruppe, i et opløsningsmiddel, såsom vand eller dioxan, i nærværelse af en sur katalysator, såsom hydrogenbromidsyre, ved 80 til 130°C i fra 30 minutter til
 6 timer.

10 Blandt forbindelserne med formlen II kan endvidere de forbindelser, i hvilke R^2 betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller et halogenatom, fremstilles i overensstemmelse med det nedenfor angivne reaktionsskema-6.

15

Reaktionsskema-6



I de ovennævnte formler betegner R^{10} et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller et halogenatom, X^4 betegner et halogenatom, en hydroxygruppe eller en gruppe med formlen



X^5 betegner et halogenatom, en hydroxygruppe eller en gruppe med formlen



medens R^1 , R^6 , X^1 og bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilkernen har den før angivne betydning.

Reaktionen mellem forbindelsen med formlen XVI og forbindelsen med formlen XVII og reaktionen mellem forbindelsen med formlen XVI og forbindelsen med formlen XVIII betegnes som Friedel-Craft's reaktion, der kan udføres i et opløsningsmiddel i nærværelse af en Lewis-syre.

20 Som eksempler på egnede opløsningsmidler kan nævnes carbondisulfid, nitrobenzen, chlorbenzen, dichlormethan, dichlorethan, trichlorethan, tetrachlorethan. Hvad angår Lewis-syren kan der anvendes hvilke som helst sædvanligt anvendte Lewis-syrer. Eksempelvis kan der benyttes aluminiumchlorid, zinkchlorid, jernchlorid, tinchlorid, bortribromid, bortrifluorid eller koncentreret svovlsyre.

Den mængde Lewis-syre, der skal benyttes, er ikke underkastet særlige begrænsninger og kan variere indenfor et bredt område. Sædvanligvis kan der anvendes fra ca. 2 til 6 mol, fortrinsvis 3 til 4 mol, Lewis-syre pr. mol af forbindelsen med formlen XVI.

Forbindelsen med formlen XVII og forbindelsen med formlen XVIII kan hver især anvendes i en mængde på 35 sædvanligvis mindst 1 mol, fortrinsvis 1 til 2 mol, pr. mol af forbindelsen med formlen XVI.

Reaktionstemperaturen kan vælges på passende måde afhængende af andre betingelser. Sædvanligvis

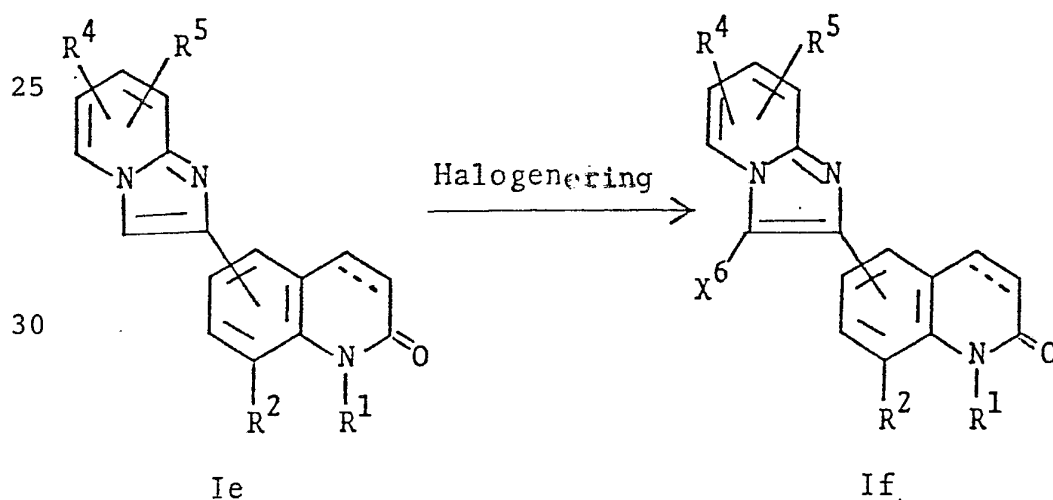
gennemføres reaktionen ved en temperatur på fra ca. 0 til 120°C, fortrinsvis 20 til 70°C. Reaktionstiden kan variere indenfor et bredt område afhængig af udgangsmaterialer, katalysatorer og

- 5 reaktionstemperaturer. Sædvanligvis er reaktionen tilendebragt i løbet af fra ca. 0,5 til 6 timer.

Halogenering af forbindelsen med formelen XIX kan gennemføres under de samme betingelser som dem, hvorunder halogeneringen af forbindelsen med formelen
10 XV gennemføres.

Blandt forbindelserne med formelen I fremstilles endvidere de forbindelser, i hvilke R³ betegner et halogenatom, en nitrosogruppe, en aminogruppe, en N,N,N-tri-lavere-alkyl-ammoniummethyl-
15 gruppe, en N,N-di-lavere alkylaminomethylgruppe, en carbamoylmethylgruppe, en cyanomethylgruppe eller en carboxymethylgruppe, ud fra forbindelsen med formelen IA, hvor R⁶ betegner et hydrogenatom (dvs. forbindelsen med formelen Ie),
20 i overensstemmelse med de nedenfor anførte reaktionsskemaer 7-9 (jfr. nedenfor).

Reaktionsskema-7



- 35 I de ovennævnte formler har R¹, R², R⁴, R⁵ og bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyryl-kernen de samme betydninger som ovenfor angivet, og X⁶

betegner et halogenatom.

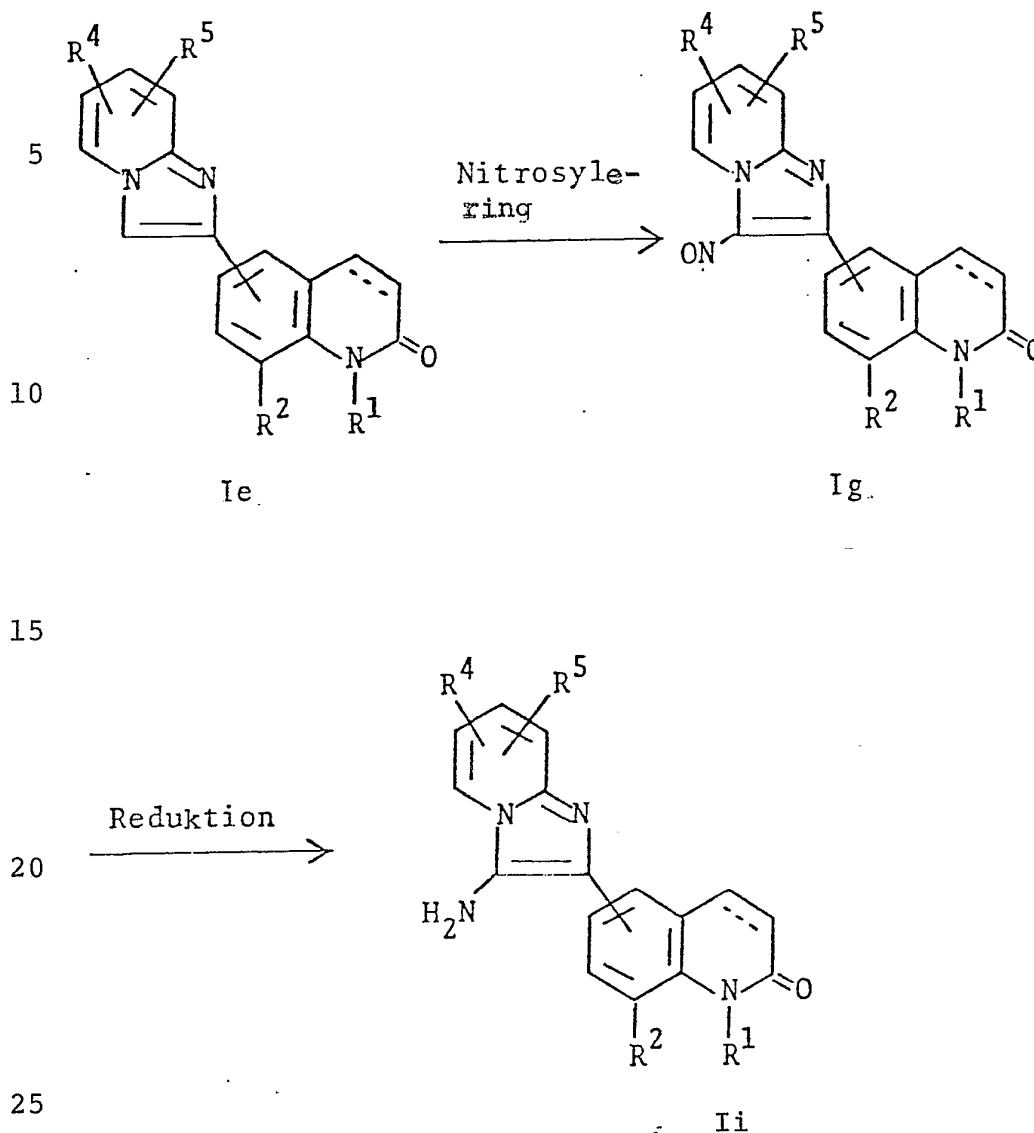
I overensstemmelse med reaktionsskema-7 fremstilles forbindelsen med formlen IF ved halogenering af forbindelsen med formlen Ie, fortrinsvis i et sædvanligt opløsningsmiddel i nærværelse af et halogeneringsmiddel. Der kan i reaktionen anvendes et hvilket som helst sædvanligt halogeneringsmiddel. F.eks. kan der anvendes halogener, såsom chlor, brom, iod og fluor, phosphoroxychlorid, phosphoroxybromid, phosphorpentachlorid, phosphorpentabromid, phosphortrichlorid, og thionylchlorid.

Mængdeforholdet mellem halogeneringsmidlet og forbindelsen med formlen Ie er ikke underkastet særlige begrænsninger og kan variere indenfor vide rammer. Sædvanligvis kan der anvendes 1 til 10 mol, fortrinsvis 1 til 1,5 mol, af halogeneringsmidlet pr. mol af forbindelsen med formlen Ie.

Som eksempler på egnede indifferente opløsningsmidler kan nævnes halogenerede carbonhydrider, såsom chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, ethere, såsom diethylether, dioxan, og organiske syrer, såsom eddikesyre, propionsyre.

Halogeneringen kan gennemføres under isafkøling eller ved en temperatur på fra ca. 0 til 100°C, fortrinsvis fra stuetemperatur til 50°C, i ca. 1 til 12 timer.

Reaktionsskema-8



I de ovennævnte formler har R¹, R², R⁴, R⁵ og bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyryl-kernen de samme betydninger som ovenfor angivet.

I overensstemmelse med reaktionsskema-8 opnås de forbindelser med formelen I, hvor R³ betegner en nitrosogruppe (dvs. forbindelser med formelen Ig) ved nitrosylering af forbindelser med formelen Ie.

Reaktionen kan gennemføres uden tilstedeværelse af opløsningsmidler eller i et passende indifferent opløsningsmiddel under anvendelse af et nitrosyleringsmiddel og en syre. Der kan anvendes hvilke som helst sædvanlige nitrosyleringsmidler. Blandt disse fore-

trækkes nitriter, såsom natriumnitrit og kaliumnitrit. Mængdeforholdet mellem nitrosyleringsmidlet og forbindelsen med formlen Ie er sædvanligvis 1 til 2 mol, fortrinsvis 1 til 1,2 mol, nitrosyleringsmiddel pr. mol af forbindelsen med formlen Ie.

Som eksempler på passende syrer kan nævnes saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, propionsyre, smørsyre og isosmørsyre,

blandt hvilke mineralsyrer foretrækkes. Syren kan sædvanligvis anvendes i overskydende mængde i forhold til forbindelsen med formlen Ie, når reaktionen udføres uden tilstedeværelse af opløsningsmidler. På den anden side kan mængden af syren variere indenfor vide rammer, og den udgør sædvanligvis mindst 1 mol pr. mol af forbindelsen med formlen Ie, når reaktionen forløber i et opløsningsmiddel.

Hvad angår opløsningsmidlet kan der som eksempel herpå nævnes sædvanlige indifferente opløsningsmidler, såsom vand, lavere fede syrer, f.eks. eddikesyre, propionsyre, smørsyre, isosmørsyre, anhydrider af lavere fede syrer, f.eks. eddikesyreanhydrid, propionsyreanhydrid, smørsyreanhydrid og isosmørsyreanhydrid, ethere, f.eks. dioxan, tetrahydrofuran, dimethylformamid og dimethylsulfoxid.

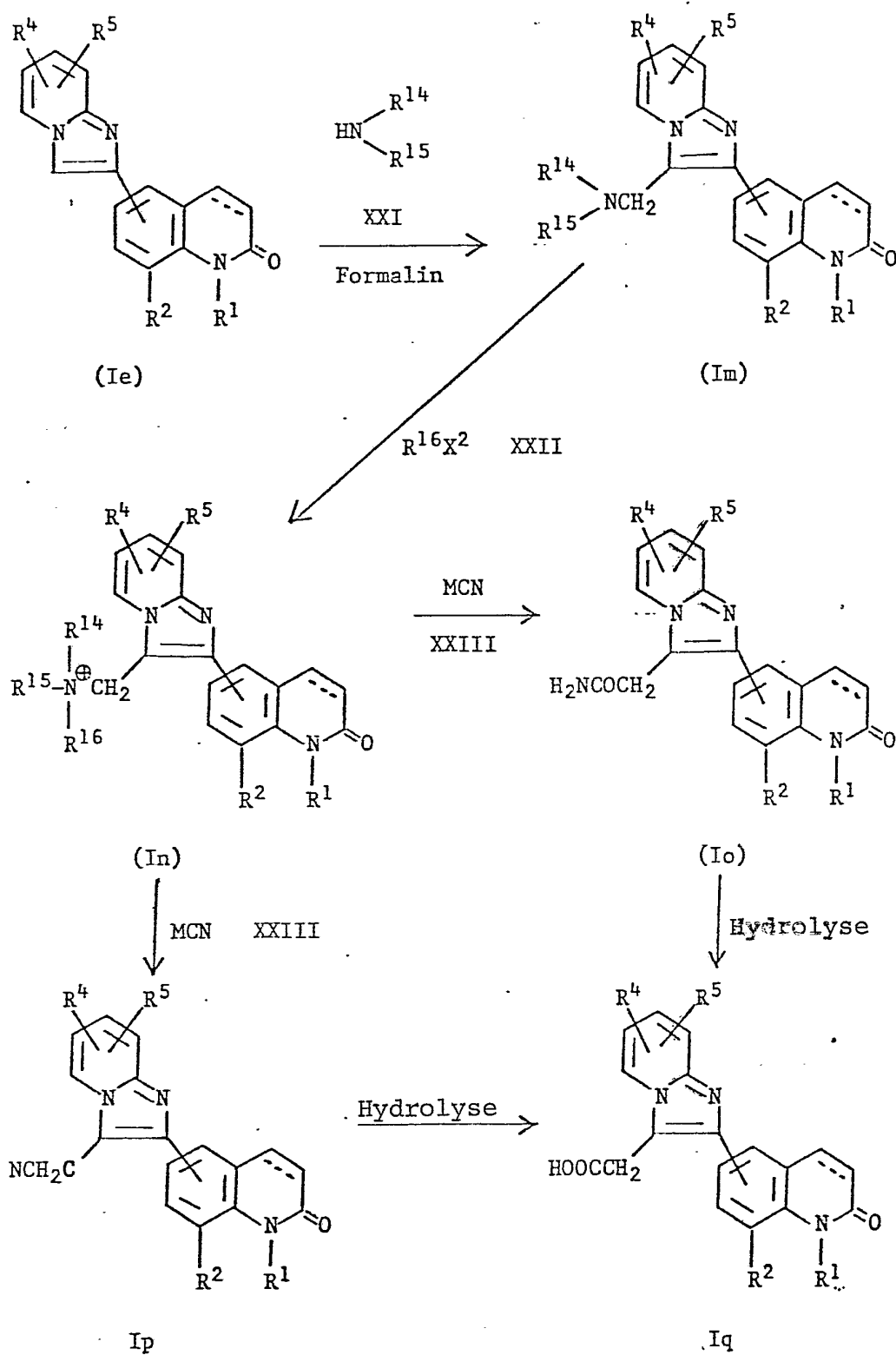
Reaktionen kan sædvanligvis gennemføres ved en temperatur på fra ca. -30°C til 100°C , fortrinsvis 0 til 50°C , og kan bringes til afslutning i løbet af fra ca. 30 minutter til 3 timer.

Ved reduktion af den således dannede forbindelse med formlen Ig dannes forbindelser med formlen I, hvor R^3 betegner en aminogruppe (dvs. forbindelser med formlen Ii).

Reduktionen kan udføres under anvendelse af et sædvanligt reduktionsmiddel, f.eks. en blanding af jern og saltsyre, zink og eddikesyre, og tin eller stannochlorid og saltsyre, i en mængde på fra 1 mol til et stort overskud, fortrinsvis fra 3 til 5 mol, pr. mol af forbindelsen med formlen Ig.

Alternativt kan ovennævnte reaktion udføres under anvendelse af en passende hydrogeneringskatalysator, såsom palladiumsort, palladium-carbon, Raney-nikkel, platindioxid. Reaktionen kan med fordel forløbe i et opløsningsmiddel, f.eks. vand, lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol, eller eddikesyre. Reaktionsbetingelserne kan variere

indenfor vide rammer afhængig af arten og mængden af reduktionsmidlet eller hydrogeneringskatalysatoren. Sædvanligvis gennemføres reaktionen ved en temperatur på fra ca. 0 til 150°C, fortrinsvis 50 til 100°C, når der anvendes et reduktionsmiddel, og ved en temperatur på fra ca. 0 til 100°C, fortrinsvis ved stuetemperatur, ved atmosfærisk tryk af hydrogengas, når der anvendes en hydrogeneringskatalysator.



I de ovenfor angivne formler har R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , X^2 og bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyril-kernen de samme betydninger som ovenfor angivet, R^{14} , R^{15} og R^{16} , der er ens eller forskellige, betegner hver især en lavere alkylgruppe, og M betegner et alkalimetal.

Blandt forbindelserne med formlen I fremstilles ifølge reaktionsskema 9 de forbindelser, i hvilke R^3 betegner en N,N-di-lavere alkylaminomethylgruppe (dvs. forbindelse ser med formlen Im), ved omsætning af en forbindelse med formlen Ie med en di-lavere alkylamin med formlen XXI og formalin.

Omsætningen kan gennemføres enten uden tilstedeværelse af opløsningsmidler eller i nærværelse af et opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel kan der benyttes et hvilket som helst opløsningsmiddel, som ikke deltager i reaktionen. Eksempelvis kan der benyttes vand, lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol og isopropanol, og lavere fede syrer, såsom eddikesyre og propionsyre.

20

Mængderne af forbindelsen med formlen XXI og formalin i forhold til mængden af forbindelsen med formlen Ie er sædvanligvis fra ca. 1 til 3 mol, fortrinsvis 1 mol, af forbindelsen med formlen XXI eller formalin pr. 25 mol af forbindelsen med formlen Ie.

Reaktionen kan sædvanligvis gennemføres ved en temperatur på fra 0 til 150°C, fortrinsvis fra stuetemperatur til 100°C, og kan almindeligvis afsluttes i løbet af fra ca. 3 til 6 timer.

30

Endvidere fremstilles det tertiære ammoniumsalt med formlen In ved at omsætte den således opnåede forbindelse med formlen Im med en forbindelse med formlen XXII. Omsætningen kan gennemføres enten uden tilstedeværelse af opløsningsmidler eller i nærværelse af et opløsningsmiddel. Der kan benyttes et hvilket som helst opløsningsmiddel, som ikke deltager i reaktionen. Eksempelvis kan der benyttes vand, lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol og isopropanol, halo-

genererede carbonhydrider, såsom dichlormethan, chloroform og carbontetrachlorid, acetonitril, propionitril og N,N-dimethylformamid.

Mængdeforholdet mellem forbindelsen med formlen XXII og forbindelsen med formlen Im er sædvanligvis fra 1 mol til et stort overskud, fortrinsvis 1 til 2 mol, af forbindelsen med formlen XXII pr. mol af forbindelsen med formlen Im.

Reaktionen kan sædvanligvis gennemføres ved en temperatur på fra 0 til 150°C, fortrinsvis 30 til 80°C, og kan almindeligvis afsluttes i løbet af fra ca. 30 minutter til 4 timer.

Blandt forbindelserne med formlen I fremstilles endvidere de forbindelser, i hvilke R³ betegner en carbamoylmethylgruppe (dvs. forbindelser med formlen Io) eller en cyanomethylgruppe (dvs. forbindelser med formlen Ip) ved omsætning af forbindelsen med formlen In med en forbindelse med formlen XXIII.

Begge disse reaktioner kan gennemføres i et inddifferent opløsningsmiddel, f.eks. vand, lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol og isopropanol, og nitriler, såsom acetonitril, propionitril.

Blandt foretrukne eksempler på forbindelser med formlen XXIII kan nævnes kaliumcyanid og natriumcyanid.

Ved fremstilling af forbindelsen med formlen Io anvendes forbindelsen med formlen XXIII sædvanligvis i en mængde fra en ækvimolær mængde til et stort overskud i forhold til forbindelsen med formlen In. Fortrinsvis anvendes den i en mængde på 3-4 mol pr. mol af forbindelsen med formlen In.

Omsætningen gennemføres sædvanligvis ved en temperatur fra omkring stuetemperatur til 150°C, fortrinsvis 60 til 100°C, i et tidsrum fra ca. 3 til 12 timer, fortrinsvis 5 til 6 timer.

Til fremstilling af forbindelsen med formlen Ip omsættes på den anden side sædvanligvis ca. 1 til 2 mol, fortrinsvis 1 mol, af forbindelsen med formlen XXIII med

1 mol af forbindelsen med formlen In ved en temperatur fra omkring stuetemperatur til 150°C, fortrinsvis 60 til 100°C, i et tidsrum fra ca. 30 minutter til 1 time.

5 Blandt forbindelserne med formlen I fremstilles desuden de forbindelser, i hvilke R³ betegner en carboxymethylgruppe (dvs. forbindelser med formlen Iq), ved hydrolyse af forbindelsen med formlen Io eller Ip. Hydrolysereaktionen kan gennemføres uden tilstedeværelse af opløsningsmidler eller i et passende opløsningsmiddel, som f.eks. vand, lavere alkoholer, såsom 10 methanol, ethanol og isopropanol, eller eddikesyre, i nærværelse af en syre eller et alkali. Som syre kan der eksempelvis anvendes mineralsyrer, såsom saltsyre, svovlsyre. Som eksempler på alkali kan nævnes 15 natriumhydroxid, kaliumhydroxid, kaliumcarbonat og natriumcarbonat.

Syren eller alkaliets kan sædvanligvis anvendes i en mængde på mindst 1 mol pr. mol af forbindelsen med formlen Io eller Ip. Sædvanligvis anvendes et stort overskud af syren eller alkaliets i forhold til forbindelsen 20 med formlen Io eller Ip.

Reaktionen kan sædvanligvis gennemføres ved en temperatur fra omkring stuetemperatur til 150°C, fortrinsvis 50 til 100°C, og kan i almindelighed afsluttes i et tidsrum fra ca. 30 minutter til 10 timer. 25

De ved den ovenfor angivne formel I repræsenterede forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen kan danne farmaceutisk acceptable salte med syrer, og opfindelsen omfatter også fremstilling af sådanne farmaceutisk acceptable salte. Som eksempler på 30 de farmaceutisk acceptable syrer, der kan anvendes til saltdannelsen, kan nævnes forskellige uorganiske syrer, som f.eks. saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre og hydrogen-

bromidsyre, og organiske syrer, såsom oxalsyre, maleinsyre, fumarsyre, æblesyre, vinsyre, citronsyre og benzoesyre.

Forbindelserne med formlen I kan omdannes til et 5 tilsvarende salt, når de indeholder en syregruppe, ved omsætning af syregruppen med en farmaceutisk acceptabel, basisk forbindelse. Som eksempler på basiske forbindelser kan nævnes uorganiske, basiske forbindelser, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, calciumhydroxid, natriumcarbonat og natriumhydrogencarbonat. 10

Som angivet ovenfor omfatter de her anvendte salte af forbindelser med formlen I syreadditionssalte af disse forbindelser med farmaceutisk acceptable syrer, salte med farmaceutisk acceptable basiske forbindelser og kvarternære 15 ammoniumsalte deraf med lavere alkylhalogenider.

De på den ovenfor beskrevne måde opnåede forbindelser med formlen I og salte deraf kan efter afslutning af reaktionen isoleres fra reaktionsblandingerne og renses under anvendelse af sædvanlige fremgangsmåder, f.eks. 20 ved ekstraktion med opløsningsmidler, ved fortyndingsmetoden, ved udfældning, omkrystallisation, søjlechromatografi og præparativ tyndtlagschromatografi.

Som det vil være klart for den sagkyndige kan forbindelserne med formlen I eksistere i optisk aktive 25 former.

Når forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen med formlen I og salte deraf anvendes som terapeutiske midler, kan disse forbindelser formuleres til farmaceutiske kompositioner sammen med sædvanlige, farmaceutisk acceptable bærere. Som anvendelige, egnede bærere kan eksempelvis nævnes opløsningsmidler eller excipienser, såsom fyldstoffer, strækkemidler, bindemidler, befugtningsmidler, desintegreringsmidler, overfladeaktive midler og smøremidler, der sædvanligvis anvendes til fremstilling af så- 30 danne lægemidler, alt efter arten af doseringsformen.

Forskellige doseringsformer for de terapeutiske midler som cardiotonisk middel kan vælges alt efter formålet med terapien. Som typiske doseringsformer, der kan

benyttes, kan nævnes tabletter, piller, pulvere, flydende præparater, suspensioner, emulsioner, granulater, kapsler, suppositorier og injektionspræparater (opløsninger, suspensioner).

5 Til formning af en farmaceutisk komposition, indeholdende en forbindelse med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf som aktiv bestanddel, til tabletform kan der benyttes en lang række på dette område kendte bærere. Som eksempler på egnede bærere kan nævnes
10 excipiensers, såsom lactose, hvidt sukker, natriumchlorid, glucoseopløsning, urinstof, stivelse, calciumcarbonat, kaolin, krystallinsk cellulose og kiselsyre; bindemidler, såsom vand, ethanol, propanol, simpel sirup, glucose, stivelseopløsning, gelatineopløsning, carboxymethyl-
15 cellulose, shellac, methylcellulose, kaliumphosphat og polyvinylpyrrolidon; desintegreringsmidler, såsom tør stivelse, natriumalginat, agarpulver, laminariapulver, natriumhydrogencarbonat, calciumcarbonat, Tween, natriumlaurylsulfat, stearinsyre-monoglycerid, stivelse og
20 lactose; desintegreringshæmmere, såsom hvidt sukker, stearinsyre-glycerylester, kakaosmør og hydrogenerede olier; absorptionspromotorer, såsom kvaternære ammoniumbaser og natriumlaurylsulfat; fugtighedsbevarende midler, såsom glycerol og stivelse; adsorptionsfremmende midler, såsom stivelse,
25 lactose, kaolin, bentonit og kolloid kiselsyre; og smøremidler, såsom rensed talkum, stearinsyresalte, borsyre-pulver, Macrogol (handelsnavn for polyethylenglycol fremstillet af Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) og fast polyethylenglycol.

30 Tabletterne kan om ønsket overtrækkes og forarbejdes til sukkerovertrukne tabletter, gelatineovertrukne tabletter, enterisk overtrukne tabletter, filmovertrukne tabletter eller tabletter indeholdende to eller flere lag.

35 Ved formning af den farmaceutiske komposition til piller kan der benyttes en lang række på dette område kendte, konventionelle bærere. Som eksempler på egnede bærere kan nævnes excipiensers, såsom glucose, lactose,

stivelse, kakaosmør, hærdeede vegetabiliske olier, kaolin og talkum; bindemidler, såsom gummiarabicum-pulver, traganthpulver, gelatine og ethanol; og desintegreringsmidler, såsom laminaria og agar.

5 Ved formning af den farmaceutiske komposition til et suppositorium kan der anvendes en lang række på dette område kendte bærere. Som eksempler på egnede bærere kan nævnes polyethylenglycol, kakaosmør, højere alkoholer
10 estere af højere alkoholer, gelatine og halvsyntetiske glycerider.

Når den farmaceutiske komposition formuleres til et injektionspræparat, bliver den resulterende opløsning eller suspension fortrinsvis steriliseret og er isotonisk med blodet. Ved formulering af den farmaceutiske komposition
15 til en opløsning eller suspension kan der anvendes alle de på dette område sædvanligt anvendte fortyndingsmidler. Som eksempler på egnede fortyndingsmidler kan nævnes vand, ethylalkohol, propylenglycol, ethoxyleret isostearylalkohol, polyoxyethylen-sorbitol og sorbitan-
20 estere. Natriumchlorid, glucose eller glycerol kan inkorporeres i et terapeutisk middel, f.eks. i form af et nephritis-behandlingsmiddel, i en mængde, der er tilstrækkelig til fremstilling af isotoniske opløsninger. Det terapeutiske middel kan yderligere indeholde sædvan-
25 lige opløsnings-hjælpemidler, puffere, smerte-lindrende midler og konserveringsmidler samt eventuelt farvemidler, parfume, aromatiseringsmidler og sødemidler.

Den mængde af forbindelsen med formlen I og farmaceutisk acceptable salte deraf, der som aktiv bestand-
30 del inkorporeres i en som cardiotonisk middel anvendt lig, farmaceutisk komposition, kan variere. En passende, terapeutisk effektiv mængde af forbindelsen med den al-
mene formel I og de farmaceutisk acceptable salte deraf udgør sædvanligvis fra omkring 1 til omkring 70 vægt%,
35 fortrinsvis 5 til 50 vægt%, baseret på hele kompositionen.

Det cardiotoniske middel kan administreres på forskellige måder. F.eks. administreres tabletter, piller, væskepræparater, suspensioner, emulsioner, granulater og kapsler oralt. De injicerbare præparater administreres enten alene eller sammen med sædvanlige hjælpemidler, såsom glukose og aminosyrer, intravenøst. Endvidere kan det cardiotoniske middel efter behov administreres alene intramuskulært, intracutant, subcutant eller intraperitonealt. Suppositorier administreres intrarectalt, og salver lægges på huden.

Dosis af det cardiotoniske middel vælges passende efter formålet for dets anvendelse. I almindelighed er en foretrukken dosis af en forbindelse fremstillet ifølge opfindelsen ca. 1-10 mg/kg legemsvægt pr. dag. Det er fordelagtigt, at den aktive ingrediens findes i en enkelt enhedsdosisform i en mængde på 50-250 mg.

Opfindelsen beskrives nærmere i de følgende eksempler.

20

Referenceeksempel 1.

8-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl (20 g) suspenderes i eddikesyreanhydrid (100 ml). Svovlsyre (5 dråber) sættes til den resulterende suspension, og blandingen omrørtes ved 80°C i 1½ time. Reaktionsblandingen tilsættes eddikesyre (100 ml), blandingen isafkøledes, og en opløsning af 10,1 ml koncentreret salpetersyre (d=1,38) i 30 ml eddikesyreanhydrid sættes dertil under omrøring. Omrøringen fortsættes natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældtes i isvand for at udfælde krystaller, der opsamledes ved filtrering til opnåelse af 21,74 g 6-nitro-8-acetoxy-3,4-dihydrocarbostyryl. Smp. over 300°C, blegult pulver.

35

NMR (DMSO- d_6)

5 δ (ppm) = 8,03 (d, $J=2,5$ Hz, 1H),
7,96 (d, $J=2,5$ Hz, 1H),
3,20-2,98 (m, 2H),
2,68-2,45 (m, 2H),
2,33 (s, 3H).

Referenceeksempel 2.

Saltsyre (200 ml) sættes til 6-nitro-8-acetoxy-3,4-
10 dihydrocarbostyryl (20 g), og blandingen tilbagesvales
i fire timer. Efter isafkøling opsamles udfældede kry-
staller ved filtrering og omkrystalliseres i methanol
til opnåelse af 13,76 g 6-nitro-8-hydroxy-3,4-dihydrocar-
bostyryl.
15 Smp. 270°C , bleggule skæl.

Referenceeksempel 3.

6-Nitro-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl (10 g) og
kaliumcarbonat (13,3 g) blandes med acetone (70 ml) og
20 vand (70 ml), og blandingen tilbagesvales under dråbe-
vis tilsætning af 12,1 g dimethylsulfat. Efter at tilba-
gesvalingen var fortsat i fire timer, afkøledes reak-
tionsblandingen, og udfældede krystaller opsamles ved
filtrering og vaskes med vand til opnåelse af 8,22 g
25 6-nitro-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl.
Smp. 230°C , gule nåle.

Referenceeksempel 4.

6-Nitro-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl (2 g) og
30 5% s-palladium-carbon (0,2 g) sættes til ethanol (50 ml),
og katalytisk reduktion udføres ved et hydrogengasttryk
på 3 kg/cm^2 i en time. Derefter filtreres reaktions-
blandingen og filtratet koncentreret. Remanensen om-
krystalliseres i benzen til opnåelse af 1,7 g 6-amino-
35 8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl.
Smp. $157-158^{\circ}\text{C}$, farveløse nåle.

Referenceeksempel 5.

Til en blanding af 6-amino-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl (12 g), koncentreret saltsyre (16 ml) og vand (50 ml) sættes is (30 g), og natriumnitrit (5 g) og vand (20 ml) sættes gradvist til den resulterende blanding under isafkøling. Efter tilsætningens afslutning omsættes den resulterende blanding ved 0-5°C i 1 time. Samtidigt sættes en opvarmet opløsning af acetaldehydsemicarbazid (10 g) i vand (50 ml), og derefter natriumsulfat (0,25 g) og kobbersulfat (3,2 g) til en opløsning af natriumacetat (34 g) i vand (40 ml), og det interne bad justeredes til en temperatur på 10-20°C. Opløsningen omrørtes, og under opløsningens overflade tilsattes gradvist en opløsning fremstillet ved tilsætning af en opløsning af natriumacetat (26 g) i vand (46 ml) til den ovennævnte diazoniumsaltopløsning. Efter 2 timers fortsat omrøring henstilledes reaktionsblandingen i 1 nat. Dannede udfældninger opsamledes ved filtrering og vaskedes med vand. De sættes til 200 ml 2N saltsyre, og blandingen tilbagesvales i 2 timer. Efter afkøling ekstraheredes reaktionsblandingen to gange med chloroform (150 ml), og chloroformlaget vaskedes med vand. Opløsningen filtreredes gennem en kort kolonne fyldt med silicagelaktiveret carbon. Denne kolonne vaskedes med 500 ml chloroform. De to chloroformlag samledes og chloroformen indampedes. Remanensen omkrystalliseredes i benzen til opnåelse af 5,1 g 6-acetyl-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl. Smp. 150°C, bleggule nåle.

Referenceeksempel 6.

Til en opløsning af 6-acetyl-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl (3,1 g) i chloroform (30 ml) sættes dråbevis under omrøring ved stuetemperatur en opløsning af brom (2,26 g) i chloroform (20 ml). Efter tilsætningens afslutning omrørtes blandingen ved stuetemperatur i 30 minutter, hvorefter reaktionsblandingen koncentreredes, og remanensen omkrystalliseredes i methanol til opnåelse af 3,2 g 6-(α -bromacetyl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbo-

styril.

Smp. 206-207°C, farveløse nåle.

Referenceeksempel 7.

- 5 Til en opløsning af aluminiumchlorid (44 g) og α -brompropionylchlorid (43 g) i carbondisulfid (150 ml) sættes portionsvis 3,4-dihydrocarbostyril (8 g) under tilbagesvaling med omrøring. Efter tilsætningens afslutning tilbagesvales blandingen under omrøring i 2 timer.
- 10 Efter afkøling hældtes blandingen i isvand, og udfældede krystaller opsamledes ved filtrering og vaskedes med vand. Omkrystallisation i ethanol gav 14,2 g 6-(α -brompropionyl)-3,4-dihydrocarbostyril.
- Smp. 192-193°C, bleggule skæl.

15

Referenceeksempel 8.

- Til en opløsning af aluminiumchlorid (80 g) og chloracetylchlorid (72 g) i carbondisulfid (200 ml) sættes på 20 minutter portionsvis en suspension af 3,4-dihydrocarbostyril (14,7 g) i carbondisulfid (100 ml) under tilbagesvaling med omrøring. Efter tilsætningens afslutning tilbagesvales blandingen under omrøring i 2 timer. Efter afkøling hældtes reaktionsblanding i isvand, og udfældede krystaller opsamledes ved filtrering,
- 25 vaskedes med vand og omkrystalliseredes i ethanol til opnåelse af 20 g 6-chloracetyl-3,4-dihydrocarbostyril.
- Smp. 230-231°C, farveløse nåle.

Referenceeksempel 9.

- 30 På samme måde som i referenceeksempel 8, bortset fra at der i stedet for 3,4-dihydrocarbostyril anvendtes carbostyril, opnåedes 6-chloracetylcarbostyril.
- Smp. 275-277°C, bleggrønne nåle.

35

Referenceeksempel 10.

- 8-Methyl-3,4-dihydrocarbostyril (16,1 g) suspenderedes i carbondisulfid (100 ml), og α -brompropionylbromid (35 g) sættes under omrøring og afkøling med isvand til

suspensionen. Derefter sattes vandfrit aluminiumchlorid (30 g) portionsvis til blandingen efterfulgt af tilbagesvaling i 3 timer. Carbondisulfid afdampedes under reduceret tryk, og remanensen sønderdeltes ved tilsætning af isvand (500 ml).

Det udfældede tjærede produkt separeredes og vaskedes med vand. En lille methanolemængde sattes til produktet til dannelse af krystaller. Krystallerne opsamledes ved filtrering og omkrystallisation i methanol til opnåelse af 14,3 g 8-methyl-6- α -brompropionyl-3,4-dihydrocarbostyryl.

Smp. 232,5-233,5°C, farveløse nåle.

Referenceeksempel 11.

Til en opløsning af α -brom-propionylbromid (60 g) og aluminiumchlorid (40 g) i carbondisulfid (100 ml) sattes 8-chlor-3,4-dihydrocarbostyryl (10 g). Efter tilbagesvaling af blandingen i 5 timer, inddampedes carbondisulfid, og der opvarmedes ved 70-80°C i 5 timer. Reaktionsblandingen hældtes i isvand og henstilledes natten over. Blandingen ekstraheredes med chloroform, og chloroformlaget vaskedes med vand, tørredes og behandledes med aktivt carbon efterfulgt af inddampning af chloroformen. Remanensen vaskedes med diethylether og indsamledes ved filtrering. Remanensen gav ensartede råkrystaller ved TLC. De således opnåede krystaller omkrystalliseredes i methanol til opnåelse af 12 g 8-chlor-6- α -brompropionyl-3,4-dihydrocarbostyryl.

Smp. 180-182°C, bleggule nåle.

Referenceeksempel 12.

Til en opløsning af 8-hydroxycarbostyryl (27 g) og chloracetylchlorid (37 ml) i nitrobenzen (250 ml) sattes portionsvis aluminiumchlorid (85 g), og blandingen omrørtes ved 70°C i 20 timer. Efter tilsætning af 10% salttsyre (500 ml) fjernedes nitrobenzen ved dampdestillation. Efter afkøling opsamledes dannede krystaller ved filtrering, vaskedes med 300 ml varmt vand og om-

krystalliseredes i methanol til opnåelse af 4,0 g 5-chlor-acetyl-8-hydroxycarbostyryl.

Smp. 285-287°C (sønderdeling), bleggule krystaller.

5 Eksempel 1.

6-(α -Brompropionyl)-1-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl (5 g), 2-aminopyridin (4,77 g) og acetonitril (20 ml) tilbagesvales i 1½ time. Reaktionsblandingen afkøledes med isvand, og dannede krystaller opsamledes ved filtrering. Krystallerne opløstes i acetone, og opløsningen justeredes til pH ca. 1 ved tilsætning af 48%'s hydrogenbromidsyre. Dannede krystaller opsamledes ved filtrering og omkrystalliseredes i vand til opnåelse af 5,68 g 6-(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid.

Smp. over 300°C, farveløst pulver.

NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 8,85 (d, J=7 Hz, 1H)

8,13-7,20 (m, 6H)

20 3,33 (s, 3H)

3,15-2,87 (m, 2H)

2,73 (s, 3H)

2,68-2,37 (m, 2H).

25 Eksempel 2.

8-Chlor-6-(α -brompropionyl)-3,4-dihydrocarbostyryl (4 g), 2-aminopyridin (3,57 g) og acetonitril (20 ml) tilbagesvales i 3 timer. Reaktionsblandingen koncentreret til tørhed, og remanensen (olieagtigt produkt) vaskedes med vand. Derefter opløstes remanensen i acetone, og 48%'s hydrogenbromidsyre sættes til opløsningen for at justere pH til ca. 1, og dannede krystaller opsamledes ved filtrering. De således opnåede råkrystaller omkrystalliseredes i vand til opnåelse af 2,74 g 8-chlor-6-(3-methylimidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid-hemihydrat.

Smp. over 300°C, bleggult pulver.

NMR (DMSO- d_6)

- 5 δ (ppm) = 9,78 (s, 1H)
 8,83 (d, J=7Hz, 1H)
 8,03-7,43 (m, 5H)
 3,23-2,97 (m, 2H)
 2,74 (s, 3H)
 2,70-2,43 (m, 2H).

Eksempel 3.

- 10 På tilsvarende vis som i eksempel 2 fremstilledes
 de følgende forbindelser under anvendelse af passende
 udgangsmaterialer.

8-Methyl-6-(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-
 dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat.

- 15 Smp. 273-276°C (sønderdeling), bleggult pulver.

6-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-
 carbostyryl-monohydrobromid-hemihydrat.

Smp. over 300°C, bleggule nåle.

NMR (DMSO- d_6 - D_2O)

- 20 δ (ppm) = 8,65 (d, J=7Hz, 1H)
 8,06-7,73 (m, 2H)
 7,67-7,40 (m, 3H)
 7,23-7,03 (m, 1H)
 3,20-2,50 (m, 4H)
 25 2,72 (s, 3H)

8-Methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-
 carbostyryl-monohydrochlorid 3/2 hydrat.

Smp. over 300°C, blegbrunt pulver.

NMR (DMSO- d_6)

- 30 δ (ppm) = 9,64 (s, 1H)
 8,86 (d, J=7Hz, 1H)
 8,70 (s, 1H)
 8,03-7,30 (m, 5H)
 3,10-2,83 (m, 2H)
 35 2,67-2,40 (m, 2H)
 2,32 (s, 3H).

8-Chlor-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-
 carbostyryl-monohydrochlorid-hemihydrat.

Smp. over 300°C, blegbrune bomuldsagtige krystaller.

NMR (DMSO-d₆)

5 δ (ppm) = 9,70 (s, 1H)
 8,82 (d, J=7Hz, 1H)
 8,75 (s, 1H)
 8,05-7,23 (m, 5H)
 3,20-2,90 (m, 2H)
 2,73-2,40 (m, 2H).

10 8-Methoxy-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbo-
 styryl-monohydrobromid.

Smp. 294,5-296,0°C (sønderdeling), bleggule bomuldsagtige krystaller.

6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbo-
 styryl-monohydrochlorid.

15 Smp. over 300°C, bleggule bomuldsagtige krystaller.

NMR (DMSO-d₆)

20 δ (ppm) = 8,74 (d, J=7Hz, 1H)
 8,61 (s, 1H)
 8,31 (d, J=2,5Hz)
 8,17-7,10 (m, 6H)
 6,58 (d, J=9Hz, 1H).

6-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbo-
 styryl-monohydrobromid-monohydrat.

Smp. over 300°C, farveløse bomuldsagtige krystaller.

25 NMR (DMSO-d₆-D₂O)

30 δ (ppm) = 8,81 (d, J=7Hz, 1H)
 8,14 (d, J=10Hz, 1H)
 8,05-7,45 (m, 6H)
 6,69 (d, J=10Hz, 1H)
 3,45-3,00 (m, 2H)
 1,38 (t, J=7,5Hz, 3H)

6-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbo-
 styryl.

Smp. 230-232°C (sønderdeling), farveløst pulver.

35

Eksempel 4.

Til en suspension af 6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)
 3,4-dihydrocarbo-
 styryl (5 g) i dioxan (50 ml) sattes

DDQ (6,47 g) under omrøring ved 70°C. Reaktionsblandin-
 gen opvarmedes i 5 timer under omrøring. Efter omsætnin-
 gens afslutning afdampedes opløsningsmidlet. Remanensen
 ekstraheredes ved tilsætning af chloroform og 0,5 N na-
 5 triumhydroxid. Chloroformlaget vaskedes med 0,5 N natri-
 umhydroxid, vaskedes med vand og tørredes. Efter afdamp-
 ning af chloroformen isoleredes den opnåede rest og ren-
 sedes med silicagel søjlechromatografi. Det opnåede olie-
 agtige produkt opløstes i acetone, og opløsningen justere-
 10 des til pH ca. 1 med koncentreret saltsyre. Dannede kry-
 staller opsamledes ved filtrering. De således opnåede
 råkrystaller omkrystalliseredes i vand til opnåelse af
 2,4 g 6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyril-monohy-
 drochlorid.

15 Smp. over 300°C, bleggule bomuldsagtige krystaller.

NMR (DMSO-d₆)

20 δ (ppm) = 8,74 (d, J=7Hz, 1H)
 8,61 (s, 1H)
 8,31 (d, J=2,5Hz)
 8,17-7,10 (m, 6H)
 6,58 (d, J=9Hz, 1H)

Eksempel 5.

25 På tilsvarende vis som i eksempel 4 fremstil-
 ledes 6-(3-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyril-
 monohydrobromid-monohydrat under anvendelse af passende
 udgangsmaterialer.

Smp. over 300°C, farveløse bomuldsagtige krystaller.

NMR (DMSO-d₆-D₂O)

30 δ (ppm) = 8,81 (d, J=7Hz, 1H)
 8,14 (d, J=10Hz, 1H)
 8,05-7,45 (m, 6H)
 6,69 (d, J=10Hz, 1H)
 3,45-3,00 (m, 2H)
 35 1,38 (t, J=7,5Hz, 3H)

Eksempel 6.

Til en opløsning af 8-methyl-6-(3-methylimidazo
[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyril (2 g) i 40 ml methanol
sattes 10%’s palladium-carbon (0,2 g), og blandingen
underkastedes katalytisk reduktion ved 60°C i 8 timer
ved et hydrogengastryk på 2-3 kg/cm². Efter omsætningens
afslutning fjernedes katalysatoren ved filtrering, og
filtratet koncentreredes til tørhed. Remanensen opløstes
i acetone, og opløsningen justeredes til pH ca. 1 med
koncentreret saltsyre. Udfældede krystaller opsamledes
ved filtrering. De således dannede råkrystaller omkrystal-
liseredes i ethanol til opnåelse af 1,2 g 8-methyl-6-
(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbo-
styril-monohydrochlorid-monohydrat.
Smp. 273-276°C (sønderdeling), bleggule nåle.

Eksempel 7.

På tilsvarende vis som i eksempel 6 fremstilledes de følgende forbindelser under anvendelse af passende udgangsmaterialer.

20 6-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-
carbostyryl-monohydrobromid-hemihydrat.

Smp. over 300°C, bleggule nåle.

NMR (DMSO- d_6 - D_2O)

25 δ (ppm) = 8,65 (d, J=7Hz, 1H)
8,06-7,73 (m, 2H)
7,67-7,40 (m, 3H)
7,23-7,03 (m, 1H)
3,20-2,50 (m, 4H)
2,72 (s, 3H).

30 8-Methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-
carbostyryl-monohydrochlorid 3/2 hydrat.

Smp. over 300°C, blegbrunt pulver.

NMR (DMSO- d_6)

5 δ (ppm) = 9,64 (s, 1H)
 8,86 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H)
 8,70 (s, 1H)
 8,03-7,30 (m, 5H)
 3,10-2,83 (m, 2H)
 2,67-2,40 (m, 2H)
 2,32 (s, 3H)

10 8-Chlor-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-
 carbostyryl-monohydrochlorid-hemihydrat.

Smp. over 300°C , blegbrune bomuldsagtige krystaller.

NMR (DMSO- d_6)

15 δ (ppm) = 9,70 (s, 1H)
 8,82 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H)
 8,75 (s, 1H)
 8,05-7,23 (m, 5H)
 3,20-2,90 (m, 2H)
 2,73-2,40 (m, 2H).

20 6-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-methyl-
 3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid.

Smp. over 300°C , farveløst pulver.

NMR (DMSO- d_6)

25 δ (ppm) = 8,85 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H)
 8,13-7,20 (m, 6H)
 3,33 (s, 3H)
 3,15-2,87 (m, 2H)
 2,73 (s, 3H)
 2,68-2,37 (m, 2H)

30 8-Methoxy-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-
 carbostyryl-monohydrobromid.

Smp. $294,5-296,0^\circ\text{C}$ (sønderdeling), bleggule bomuldsagtige krystaller.

Eksempel 8.

35 Til en opløsning af 6-(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbostyryl (3 g) i dimethylformamid (50 ml) sættes 50% olieagtig natriumhydrid (590 mg), og blandingen omsættes i 2 timer ved stuetemperatur. Der-

efter omsattes blandingen efter tilsætning af methyl-
 did (1,85 g) i yderligere 3 timer ved stuetemperatur. Ef-
 ter omsætningens afslutning afdampedes dimethylformamid.
 Chloroform og 0,5 N natriumhydroxid sattes til remanen-
 5 sen til ekstraktion. Chloroformlaget vaskedes grundigt
 med vand og tørredes efterfulgt af afdampning af chloro-
 form. Remanensen rensedes med silicagel søjlechromato-
 grafi, og det således opnåede olieagtige produkt opløstes
 i acetone. Opløsningen justeredes til pH ca. 1 ved til-
 10 sætning af 48%'s hydrogenbromidsyre, og dannede krystal-
 ler opsamledes ved filtrering. De således opnåede råkry-
 staller omkrystalliseredes i vand til opnåelse af 2,9 g
 6-(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-methyl-3,4-di-
 hydrocarbostyryl-monohydrobromid.
 15 Smp. over 300°C, farveløst pulver.

NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 8,85 (d, J=7Hz, 1H)
 8,13-7,20 (m, 6H)
 3,33 (s, 3H)
 20 3,15-2,87 (m, 2H)
 2,73 (s, 3H)
 2,68-2,37 (m, 2H)

Eksempel 9.

25 5-(α-Brombuturyl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl
 (5 g), 2-aminopyridin (4,33 g) og acetonitril (20 ml) om-
 sattes under tilbagesvaling i 6 timer. Reaktionsblandin-
 gen koncentreredes til tørhed, og remanensen krystallisere-
 des ved tilsætning af vand. Krystallerne opsamledes ved
 30 filtrering og vaskedes med vand. Krystallerne opløstes
 i acetone, og opløsningen justeredes til pH ca. 1-2 ved
 tilsætning af 48%'s hydrogenbromidsyre. Dannede krystal-
 ler opsamledes ved filtrering. De således opnåede rå-
 krystaller omkrystalliseredes i methanol-ether til op-
 35 nåelse af 3,73 g 5-(3-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-
 8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid.
 Smp. 254-256,5°C, farveløst pulver.

Eksempel 10.

5-Chloracetyl-8-methoxycarbostyryl (5 g), 2-amino-4-picolin (6,45 g) og acetonitril (40 ml) omsattes under tilbagesvaling i 3 timer, og reaktionsblandingen afkøle-
des med isvand. Dannede krystaller opsamledes ved filtre-
ring. Krystallerne suspenderedes i acetone-methanol, og
suspensionen justeredes til pH ca. 1 ved tilsætning af
koncentreret saltsyre. Dannede krystaller opsamledes ved
filtrering og omkrystalliseredes i methanol til opnåelse
af 4,0 g 5-(7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-meth-
oxycarbostyryl-monohydrochlorid 3/2 hydrat.
Smp. 269,5-271,5°C (sønderdeling, farveløst pulver.

Eksempel 11.

På tilsvarende vis som i eksempel 2 fremstilledes
de nedenfor anførte forbindelser under anvendelse af pas-
sende udgangsmaterialer.

5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbosty-
ryl-monohydrochlorid-monohydrat.

Smp. 256-257,5°C (sønderdeling), farveløse bomuldsagti-
ge krystaller (vand).

5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihy-
drocarbostyryl-monohydrochlorid-hemihydrat.

Smp. 260-261°C (sønderdeling), farveløse nåle (methanol).

5-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycar-
bostyryl-monohydrobromid 3/2 hydrat

Smp. 207,5-210,0°C, bleggule skæl (methanol-ether).

5-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid.

Smp. 263-264,5°C, bleggule nåle (methanol-ether).

5-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-carbostyryl-monohydrobromid-1/4 hydrat, smp. 229-231,5°C, farveløst pulver (methanol-ether).

1-Methyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-
5 3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat, smp. 259-260,5°C (dek.), farveløse nåle (methanol-ether).

5-(6-Chlorimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-carbostyryl-monohydrochlorid-dihydrat, smp. 270-272,5°C (dek.), farveløst pulver (methanol-ether).

10 5-(8-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-carbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat, smp. 255-258,0°C (dek.), bleggule bomuldsagtige krystaller (vand).

5-(3,7-Dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrobromid-monohydrat, smp. 249-
15 251°C, farveløse prismer (methanol-ether).

5-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-hydroxy-carbostyryl-monohydrochlorid-1/4 hydrat, smp. > 300°C, bleggule bomuldsagtige krystaller (vand).

Elementæranalyse for $C_{16}H_{11}O_2N_3 \cdot HCl, 1/4H_2O$:

	C	H	N
20 Beregnet (%):	60,38	3,96	13,21
Fundet (%):	60,55	3,80	13,23

NMR (DMSO- D_2O)

	δ (ppm) = 8,82 (d, J=7,0, 1H)
25	8,43 (s, 1H)
	8,18 (d, J=10,0, 1H)
	8,06-7,90 (m, 2H)
	7,63-7,43 (m, 1H)
	7,44 (d, J=8,0, 1H)
30	7,23 (d, J=8,0, 1H)
	6,73 (d, J=10,0, 1H).

5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-3/2 hydrat, smp. > 300°C, farveløse bomuldsagtige krystaller (vand).

35 Elementæranalyse for $C_{16}H_{13}O_2N_3 \cdot HCl, 3/2H_2O$:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Beregnet (%):	56,06	5,00	12,26
Fundet (%):	55,82	4,91	12,34

NMR (DMSO)

5 δ (ppm) = 9,02 (s, 1H)
8,93 (d, J=7,0, 1H)
8,47 (s, 1H)
8,10-7,80 (m, 2H)
7,60-7,40 (m, 1H)
7,23 (d, J=8,0, 1H)
10 7,01 (d, J=8,0, 1H)
3,26-2,97 (m, 2H)
2,63-2,36 (m, 2H).

15 5-(3-Methyl-6-nitroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbo-
styryl-monohydrobromid, smp. 247,5-250°C
(dek.), gule nåle (methanol-ether).

5-(3-Methyl-8-hydroxyimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-
8-methoxycarbo-
styryl-monohydrochlorid, smp. 266-268°C
(dek.), farveløst pulver (methanol-ether).

20 5-(8-Methoxyimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-
carbo-
styryl-monohydrochlorid-5/2 hydrat, smp. 215,0-
216,5°C (dek.), farveløse bomuldsagtige krystaller (vand).

25 5-(3-Methyl-6,8-dibromimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-
methoxycarbo-
styryl-monohydrobromid, smp. 246-247°C
(dek.), bleggule nåle (methanol).

1-Allyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-
3,4-dihydrocarbo-
styryl-monohydrochlorid, smp. 250-252°C
(dek.), farveløse nåle (methanol-ether).

30 1-Propargyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-
methoxy-3,4-dihydrocarbo-
styryl-monohydrochlorid-hemi-
hydrat, smp. 241,5-242,5°C (dek.), farveløse nåle (etha-
nol).

Eksempel 12

Til en opløsning af 5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbo-
styryl (4 g) i eddikesyre (80 ml) blev der
dråbevis ved stuetemperatur sat en opløsning af brom
5 (2,22 g) i eddikesyre (5 ml). Efter endt tilsætning blev
blandingen omrørt i 3 timer. Udfældede krystaller blev
frafiltreret og vasket med diethylether. De herved vund-
ne krystaller blev opløst i acetone, og opløsningen blev
indstillet på pH ca. 1 ved tilsætning af 48% hydrogen-
10 bromidsyre. Udfældede krystaller blev frafiltreret og
omkrystalliseret af methanol-ether, hvorved vandtes 5 g
5-(3-bromimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbo-
styryl-monohydrobromid-monohydrat, smp. 245-247,5°C (dek.),
bleggule nåle.

15

Eksempel 13

Til en suspension af 5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-
yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbo-
styryl (2,5 g) i 300 ml
vand blev der sat 1,71 ml koncentreret saltsyre. Blan-
20 dingen blev opvarmet, og opløsningen blev afkølet til
50°C, og 10 ml vandig opløsning, hvori der var opløst
0,65 g natriumnitrit, blev dråbevis sat til opløsningen
ved 50°C under omrøring. Efter endt tilsætning blev re-
aktionen fortsat i 2 timer, og reaktionsblandingen blev
25 henstillet natten over ved stuetemperatur. Udfældede
krystaller blev frafiltreret og omkrystalliseret af me-
thanol, hvorved vandtes 1,9 g 5-(3-nitrosoimidazo[1,2-a]-
pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbo-
styryl, smp.
236,5-238°C (dek.), grønne bomuldsagtige krystaller.

30

Eksempel 14

Til en suspension af 5-(3-nitrosoimidazo[1,2-a]py-
ridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbo-
styryl (20,85 g) i
methanol (500 ml) blev der sat 12 ml koncentreret salt-
35 syre for at gøre suspensionen sur. 10% Palladium-kul (2 g)

blev sat til suspensionen, og katalytisk reduktion blev gennemført ved stuetemperatur ved atmosfærisk tryk. Efter endt reaktion blev der sat vand til reaktionsblandingen med henblik på opløsning, og den resulterende blanding blev opvarmet. Efter frafiltrering af katalysatoren blev
5 filtratet inddampet til tørhed. Acetone blev sat til indampningsresten, og udfældede krystaller blev frafiltreret og omkrystalliseret af vand, hvorved vandtes 21,20 g 5-(3-aminoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-hemihydrat, smp. 254,5-
10 257,0°C (dek.), bleggule nåle.

Eksempel 15

Til en opløsning af 5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl (5 g) i eddikesyre (50 ml) blev der sat en 50%'s vandig opløsning af dimethylamin (1,7 g) og en 35%
15 vandig opløsning af formalin (1,62 g). Blandingen blev omrørt ved 60°C i 6 timer. Efter fordampning af opløsningsmidlet blev indampningsresten ekstraheret ved tilsætning af chloroform og 0,5N natriumhydroxid. Chloroformlaget blev vasket med vand og tørret efterfulgt af
20 fordampning af opløsningsmidlet. Indampningsresten blev opløst i methanol, og opløsningen blev indstillet på pH ca. 1 ved tilsætning af koncentreret saltsyre og inddampet til tørhed. Acetone blev sat til indampningsresten for at udfælde krystaller, der blev frafiltreret. De her-
25 ved vundne rå krystaller blev omkrystalliseret af methanol-acetone, hvorved vandtes 5-(3-dimethylaminomethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-dihydrochlorid-trihydrat, smp. 213,5-216°C (dek.), farveløse bomuldsagtige krystaller.

Eksempel 16

30 Til en suspension af 5-(3-dimethylaminomethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl (1,5 g) i acetonitril (20 ml) blev der sat methyliodid (1,5 ml), og blandingen blev omrørt ved 40°C i 1 time. Herved dannede krystaller blev frafiltreret og omkrystalliseret af
35 vand, hvorved vandtes 1,7 g 5-(3-trimethylammoniummethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-iodid-trihydrat, smp. 136-138°C (dek.), bleggule granuler.

Eksempel 17

5-(3-Trimethylammoniummethyylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-iodid (8 g) og natriumcyanid (3,2 g) blev sat til vand (100 ml), og blandingen blev
5 tilbagesvalet i 5 timer. Udfældede krystaller blev frafiltreret. Efter vask med methanol blev forbindelsen om-
dannet til hydrochloridsalt i methanol med koncentreret
saltsyre og omkrystalliseret af methanol-ether, hvorved
vandtes 3,6 g 5-(3-carbamoylmethyylimidazo[1,2-a]pyridin-
10 2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrochlorid-5/4 hydrat,
smp. 250,5-251,5°C (dek.), farveløse nåle.

Eksempel 18

En opløsning af 5-(3-trimethylammoniummethyylimida-
15 zo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-iodid (4,39
g) i vand (40 ml) blev tilbagesvalet, idet der dråbevis
blev tilsat 10 ml af en vandig opløsning, hvori der var
opløst 440 mg natriumcyanid. Efter endt tilsætning blev
blandingens omsat i 30 minutter og derefter henstillet til
20 afkøling. Udfældede krystaller blev frafiltreret og iso-
leret ved passage gennem en silicagelsøjle. De således
dannede rå krystaller blev omkrystalliseret af methanol,
hvorved vandtes 0,85 g 5-(3-cyanomethyylimidazo[1,2-a]py-
ridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl, smp. 261-263°C (dek.),
25 farveløse prizmer.

Eksempel 19

En blanding af 5-(3-carbamoylmethyylimidazo[1,2-a]-
pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl (1,6 g), kaliumhydro-
30 xid (2,6 g), vand (3 ml) og ethanol (9 ml) blev tilbage-
svalet i 1 time. Efter endt omsætning blev der sat vand
til reaktionsblandingen, der derefter blev behandlet med
aktiveret carbon og indstillet på pH ca. 1 ved tilsæt-
ning af koncentreret saltsyre efterfulgt af henstand
35 natten over. Udfældede krystaller blev frafiltreret og

omkrystalliseret af fortyndet saltsyre, hvorved vandtes 0,9 g 5-(3-carboxymethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbo­styryl-hemihydrat, smp. 259-260,5°C (dek.), farveløse nåle.

5

Eksempel 20

5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbo­styryl (1,4 g) og DDQ (3,5 g) blev sat til dioxan (30 mg), og blandingen blev tilbagesvalet i 5 ti-
10 mer. Reaktionsblandingen blev koncentreret under reduce-
ret tryk, og inddampningsresten blev ekstraheret ved
tilsætning af chloroform og 0,5N natriumhydroxid. Chlo-
roformlaget blev vasket med 0,5N natriumhydroxid og der-
efter med vand to gange. Efter tørring blev chloroform
15 fordampet. Inddampningsresten blev isoleret og rensat
gennem en silicagelsøjle. De således vundne rå krystal-
ler blev opløst i acetone, og til den resulterende op-
løsning blev der sat saltsyre. Udfældede krystaller blev
frafiltreret og omkrystalliseret af vand, hvorved vand-
20 tes 410 mg 5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycar-
bo­styryl-monohydrochlorid-monohydrat, smp. 256-257,5°C
(dek.), farveløse bomuldsagtige krystaller.

Eksempel 21

25 Til en opløsning af 5-(3-ethylimidazol[1,2-a]pyri-
din-2-yl)-8-methoxycarbo­styryl (2 g) i methanol (50 ml)
blev der sat 10% palladium-kul (0,2 g), og katalytisk
reduktion gennemførtes i 6 timer ved 50-60°C ved et hy-
drogengastryk på 2-3 kg/cm². Katalysatoren blev frafil-
30 treret, og filtratet blev inddampet til tørhed. Inddamp-
ningsresten blev opløst i acetone, og der blev til op-
løsningen sat hydrogenbromidsyre. Udfældede krystaller
blev frafiltreret, og de således vundne rå krystaller
blev omkrystalliseret af methanol-ether, hvorved vandtes
35 1,5 g 5-(3-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-
3,4-dihydrocarbo­styryl-monohydrobromid, smp. 254-256,5°C,
farveløst pulver.

Eksempel 22

Til en opløsning af 5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl (3 g) i dimethylformamid (100 ml) blev der sat natriumhydrid (600 mg) (50% i olie), og blandingen blev omrørt i 2 timer ved stuetemperatur. Efter tilsætning af allylbromid (1,48 g) blev blandingen omsat i 3 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev indampet til tørhed, og indampningsresten blev ekstraheret ved tilsætning af chloroform og 0,5N natriumhydroxid. Chloroformlaget blev vasket med vand og tørret efterfulgt af indampning. Indampningsresten blev rensat ved anvendelse af silicagelsøjle-chromatografi, og det olieagtige produkt blev opløst i acetone og omdannet til hydrochloridsalt ved tilsætning af saltsyre. Udfældede krystaller blev frafiltreret og omkrystalliseret af methanol-ether, hvorved vandtes 1,76 g 1-allyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid, smp. 250-252⁰C (dek.), farveløse nåle.

Eksempel 23

På en måde analog med Eksempel 24 blev der fremstillet følgende forbindelser under anvendelse af egnede udgangsmaterialer:

1-Propargyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-hemihydrat, smp. 241,5-242,5⁰C (dek.), farveløse nåle (ethanol).

1-Methyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat, smp. 259-260,5⁰C (dek.), farveløse nåle (methanol-ether).

Eksempel 24

På en måde analog med eksemplerne 2 og 6 blev der fremstillet følgende forbindelser under anvendelse af

egnede udgangsmaterialer:

6-(3,7-Dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-monohydrochlorid-hemihydrat, smp. $> 300^{\circ}\text{C}$, farveløse nåle (methanol).

5 NMR (DMSO- d_6)

$\delta(\text{ppm})$: 2,56 (s, 3H), 2,67 (s, 3H),
6,58 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H),
7,34 (bd, $J=7\text{Hz}$, 1H),
7,49 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H),
10 7,64-8,11 (m, 4H),
8,59 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H).

6-(5-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-monohydrochlorid, smp. $> 300^{\circ}\text{C}$, bleggult pulver (methanol).

NMR (CF_3COOH)

15 $\delta(\text{ppm})$: 2,94 (s, 3H), 7,30-7,55 (m, 2H),
7,83-8,17 (m, 3H),
8,23-8,47 (m, 2H), 8,53 (bs, 1H),
8,70 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H).

20 6-(3-Dimethylaminomethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-dihydrochlorid-trihydrat, smp. $204,5-207^{\circ}\text{C}$ (dek.), farveløse nåle (vand).

6-(3-Trimethylammoniummethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-iodid-3/4 hydrat, smp. $185-188,5^{\circ}\text{C}$ (dek.), farveløst pulver (methanol-acetone).

25 6-(3-Nitrosoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-hemihydrat, smp. $> 300^{\circ}\text{C}$, gulligbrunt pulver.

NMR (CF_3COOH - d_1)

$\delta(\text{ppm})$: 7,24 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H),
7,83-8,07 (m, 2H), 8,25 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H),
30 8,43-8,77 (m, 2H),
8,87 (dd, $J=9\text{Hz}$, 2Hz, 1H),
9,12 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H),
9,88 (bd, $J=7\text{Hz}$, 1H).

35 6-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-propargylcarbostyryl-monohydrochlorid-3/4 hydrat, smp. $252-253^{\circ}\text{C}$ (dek.), farveløse nåle (vand).

6-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-carbostyryl-monohydrobromid-hemihydrat, smp. 314,5-318°C (dek.), farveløse bomuldsagtige krystaller (vand).

6-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-allyl-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid, smp. 279-282,5°C (dek.), farveløse nåle (ethanol).

6-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-propargyl-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat, smp. 264-265°C (dek.), farveløse bomuldsagtige krystaller (vand).

6-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-propargyl-carbostyryl-monochlorid-1/4 hydrat, smp. 265-266°C (dek.), farveløse nåle (vand).

5-(8-Hydroxyimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-carbostyryl-monohydrochlorid, smp. 266,5-268,5°C (dek.), farveløst pulver (methanol-ether).

Eksempel 25

På en måde analog med Eksempel 4 blev der fremstillet følgende forbindelser under anvendelse af egnede udgangsmaterialer:

6-(3,7-Dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-monohydrochlorid-hemihydrat, smp. > 300°C, farveløse nåle (methanol).

NMR (DMSO-d₆)

δ(ppm): 2,56 (s, 3H), 2,67 (s, 3H),
6,58 (d, J=9Hz, 1H),
7,34 (bd, J=7Hz, 1H),
7,49 (d, J=8Hz, 1H),
7,64-8,11 (m, 4H),
8,59 (d, J=7Hz, 1H).

6-(5-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-monohydrochlorid, smp. > 300°C, bleggult pulver (methanol).

NMR (CF₃COOH-d₁)

δ(ppm): 2,94 (s, 3H), 7,30-7,55 (m, 2H),
7,83-8,17 (m, 3H),

8,23-8,47 (m, 2H), 8,53 (bs, 1H),
8,70 (d, J=9Hz, 1H).

6-(3-Dimethylaminomethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-dihydrochlorid-trihydrat, smp. 204,5-
5 207°C (dek.), farveløse nåle (vand).

6-(3-Trimethylammoniummethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-iodid-3/4 hydrat, smp. 185-188,5°C
(dek.), farveløst pulver (methanol-acetone).

6-(3-Nitrosoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-
10 hemihydrat, smp. > 300°C, gulligbrunt pulver.

NMR (CF₃COOH-d₁)

δ(ppm): 7,24 (d, J=9Hz, 1H),

7,83-8,07 (m, 2H),

8,25 (d, J=9Hz, 1H),

15 8,43-8,77 (m, 2H),

8,77 (dd, J=9Hz, 2Hz, 1H),

9,12 (d, J=2Hz, 1H),

9,88 (bd, J=7Hz, 1H).

20 6-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-propargylcarbo-
styryl-monochlorid-3/4 hydrat, smp. 252-253°C (dek.),
farveløse nåle (vand).

6-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-
carbostyryl-monohydrobromid-hemihydrat, smp. 314,5-318°C
25 (dek.), farveløse bomuldsagtige krystaller (vand).

6-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-propargyl-
carbostyryl-monohydrochlorid-1/4 hydrat, smp. 265-266°C
(dek.), farveløse nåle (vand).

5-(8-Hydroxyimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-
30 carbostyryl-monohydrochlorid, smp. 266,5-268,5°C (dek.),
farveløst pulver (methanol-ether).

Eksempel 26

På en måde analog med Eksempel 8 blev der frem-
35 stillet følgende forbindelser under anvendelse af egne-
de udgangsmaterialer:

6-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-allyl-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid, smp. 279-282,5°C (dek.), farveløse nåle (ethanol).

5 6-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-propargyl-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat, smp. 264-265°C (dek.), farveløse bomuldsagtige krystaller (vand).

6-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-propargylcarbostyryl-monochlorid-1/4 hydrat, smp. 265-266°C (dek.),
10 farveløse nåle (vand).

6-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-propargylcarbostyryl-monohydrochlorid-3/4 hydrat, smp. 252-253°C (dek.), farveløse nåle (vand).

15 Biologiske forsøgsresultater.

Farmakologisk aktivitet af de omhandlede forbindelser blev bestemt som beskrevet nedenfor.

Isoleret, blodperfuseret sinoatrialknude-præparat.

20 Forsøg gennemførtes på voksne bastardhunde af begge køn. Sinoatrialknude-præparaterne vandtes fra hunde med en vægt på 8-13 kg, bedøvet med pentobarbitalnatrium (30 mg/kg i.v.), givet heparinnatrium (1.000 enheder/kg i.v.) og blodtappet. Præparatet bestod hovedsageligt af det
25 højre atrium og blev sat op på kold Tyrode-opløsning. Præparatet blev anbragt i en glasvandkappe holdt ved ca. 38°C og krydscirkuleret gennem den kanylerede højre coronararterie med blod fra en donor-hund ved et konstant tryk på 100 mm Hg. Hunde anvendt som donorer havde en
30 legemsvægt på 18-27 kg og var bedøvet med pentobarbitalnatrium (30 mg/kg i.v.). Heparinnatrium blev givet i en dosis på 1.000 enheder/kg i.v. Spænding udviklet af det højre atrium målt med en strain-gauge-transducer. Det højre atrium blev belastet med en vægt på ca. 1,5 g. Si-
35 nus-hastighed målt med et cardi tachymeter, der udløstes af udviklet spænding fra det højre atrium. Blodstrømning gennem den højre coronararterie målt med en elektromagnetisk strømningsmåler. Registrering af udvik-

let spænding, sinushastighed og blodstrømning foregik på diagrammer med en blækskrivende rectigraf. Detaljer vedrørende præparatet er beskrevet af Chiba et al. (Japan. J.Pharmacol., 25, 433-439, 1975, Naunyn-Schmiedberg's Arch.Pharmacol., 289, 315-325, 1975). Forbindelserne i 10-30 µl bærer blev injiceret intra-arterielt i 4 sekunder. De inotrope virkninger af forbindelserne er udtrykt som procent af den udviklede spænding før injektionen af forbindelserne. Virkningerne af forbindelserne på blodstrømning (ml/min.) er udtrykt som en forskel mellem værdierne før og efter injektion af forbindelserne.

De opnåede resultater er vist i nedenstående Tabel I.

15

Forsøgsforbindelser

1. 6-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid.
2. 8-Methoxy-6-(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid.
3. 5-(3-Methyl-6,8-dibromimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrobromid.
4. 1-Propargyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydro-carbostyryl-monohydrochlorid-hemihydrat.
5. 5-(3,7-Dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrobromid-monohydrat.
6. 5-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrobromid-1/4 hydrat.
7. 1-Methyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.
8. 5-(6-Chlorimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrochlorid-dihydrat.
9. 5-(7-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrochlorid-3/2 hydrat.
10. 5-(3-Dimethylaminomethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-dihydrochlorid-trihydrat.

11. 1-Allyl-5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.
12. 5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-hydroxycarbostyryl-monohydrochlorid.
- 5 13. 6-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-monohydrochlorid.
14. 6-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbostyryl-monohydrobromid-monohydrat.
15. 5-(3-Methyl-6-nitroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl.
- 10 16. 5-(3-Bromimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrobromid-monohydrat.
17. 5-(8-Hydroxyimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl.
- 15 18. 5-(8-Methoxyimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrochlorid-5/2 hydrat.
19. 5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrochlorid.
- 20 20. 6-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.
21. 6-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat.
22. 5-(3-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid.
- 25 23. 5-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid.
24. 5-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrobromid-hemihydrat.
25. 5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-3/2 hydrat.
- 30 26. 6-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid-hemihydrat.
27. 6-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-chlor-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid-hemihydrat.
- 35 28. 5-(3-Nitrosoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl.

29. 5-(3-Aminoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-hemihydrat.
30. 5-(3-Trimethylammoniummethyylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-iodid-trihydrat.
- 5 31. 5-(3-Carbamoylmethyylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-monohydrochlorid-5/4 hydrat.
32. 5-(3-Cyanomethyylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl.
33. 5-(3-Carboxymethyylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyryl-hemihydrat.
- 10
- a. Isoprenalin (Sammenligning).
- b. Amrinon (Sammenligning).

Tabel 1

Prøvefor- bindelse	Dosis ($\mu\text{mol/l}$)	% Ændring i kon- traktion af atri- almuskel	Ændring i hastig- hed af coronar- blodstrøm (ml/min)
1	1	77,7	3,6
2	1	129,4	1,6
3	0,3	41,2	1,8
4	1	63,2	2,4
5	1	109,1	4,0
6	1	61,5	2
7	1	45,8	1,5
8	0,3	18,2	1,2
9	0,3	14,3	---
10	1	53,3	2,0
11	1	50,0	2,6
12	1	18,8	2,4
13	0,1	40,6	1,6
14	0,03	71,4	1,8
15	0,3	35,7	1,4
16	0,3	10,0	---
17	0,3	38,5	0,8
18	0,3	14,5	---
19	1	89,7	2,8
20	1	105	3,5
21	0,1	81,2	2,0
22	0,3	25	0,8
23	1	104,2	1,0
24	1	84,6	0,4
25	1	95	1,2
26	0,3	123,3	2,4
27	1	194,7	2,0
28	0,1	18,8	---
29	1	37	1,6
30	0,3	40	0,6
31	0,3	13	0,8
32	0,3	73	1,2
33	0,1	20	---
a	1×10^{-5}	84,8	3
b	1	86,4	4,8

Præparationseksempel 1

8-Methoxy-(3-methylimidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid	5 mg
5 Stivelse	132 mg
Magnesiumstearat	18 mg
Lactose	45 mg
Total:	200 mg

Tabletter med den ovenstående sammensætning frem-
10 stilledes på konventionel måde.

Præparationseksempel 2

6-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-methyl-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid	10 mg
15 Stivelse	127 mg
Magnesiumstearat	18 mg
Lactose	45 mg
Total:	200 mg

Tabletter med ovenstående sammensætning fremstil-
20 ledes på konventionel måde.

Præparationseksempel 3

8-Chlor-6-(3-methylimidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid-hemihydrat	500 mg
25 Polyethylenglycol (molekylvægt: 4.000)	0,3 g
Natriumchlorid	0,9 g
Polyoxyethylensorbitanmonooleat	0,4 g
Natriumpyrosulfit	0,1 g
Methylparaben	0,18 g
30 Propylparaben	0,02 g
Destilleret vand til injektion	100 ml

De ovennævnte parabener, natriumpyrosulfittet og
natriumchloridet opløstes i det destillerede vand ved
80°C under omrøring. Den opnåede opløsning afkøledes til
35 40°C, og polyethylenglycol og polyoxyethylensorbitanmo-
nooleat opløstes deri. Derpå tilsattes der destilleret

vand til injektion til indstilling til slutrumfanget.
Blandingen filtreredes under anvendelse af et passende
filtrerpapir til sterilisering og fyldtes derefter i en
ampul på 1 ml til opnåelse af et injektionspræparat.

5 Præparationseksempel 4

1-Methyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)- 8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyril-mono- hydrochlorid-monohydrat	5 mg
Stivelse	132 mg
10 Magnesiumstearat	18 mg
Lactose	45 mg
Total:	200 mg

Tabletter, der hver havde ovenstående sammensæt-
ning, fremstilledes på konventionel måde.

15 Præparationseksempel 5

5-(6-Chlorimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)- 8-methoxycarbostyril-monohydrochlorid- dihydrat	10 mg
Stivelse	127 mg
20 Magnesiumstearat	18 mg
Lactose	45 mg
Total:	200 mg

Tabletter, der hver havde ovenstående sammensæt-
ning, fremstilledes på konventionel måde.

25 Præparationseksempel 6

5-(3,7-Dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)- 8-methoxycarbostyril-monohydrobromid- monohydrat	500 mg
Polyethylenglycol (molekylvægt: 4.000)	0,3 g
30 Natriumchlorid	0,9 g
Polyoxyethylensorbitanmonooleat	0,4 g
Natriumpyrosulfit	0,1 g
Methylparaben	0,18 g
Propylparaben	0,02 g
35 Destilleret vand til injektion	100 ml

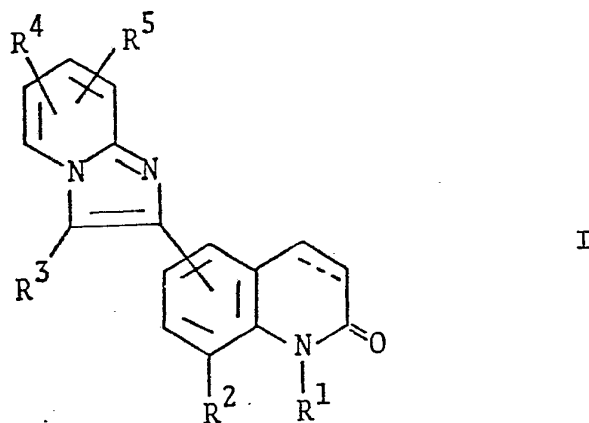
De ovennævnte parabener, natriumpyrosulfittet og natriumchloridet opløstes i det destillerede vand ved 80°C under omrøring. Den opnåede opløsning afkøledes til 46°C, og polyethylenglycol og polyoxyethylensorbitanmonooleat opløstes deri. Derpå tilsattes der destilleret vand til injektion til indstilling til slutrumfanget. Blandingen filtreredes under anvendelse af et passende filtrerpapir til sterilisering og fyldtes derefter i en ampul på 1 ml til opnåelse af et injektionspræparat.

10 Industriel anvendelighed.

Som beskrevet ovenfor er carbostyrylforbindelserne og de farmaceutisk acceptable salte deraf nyttige som cardiotoniske midler til behandling af hjertesygdomme, såsom kongestiv hjertesvigt.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af en carbostyrylforbindelse med formelen I

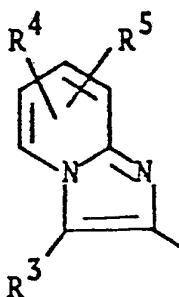


hvor R^1 betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe eller en lavere alkynylgruppe,
 R^2 betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoxygruppe, et halogenatom eller en hydroxygruppe,

R^3 betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, et halogenatom, en nitrosogruppe, en aminogruppe, en N,N-di-lavere-alkylaminomethylgruppe, en N,N,N-tri-lavere-alkylammoniummethylgruppe, en carbamoylmethylgruppe, en cyanomethylgruppe eller en carboxymethylgruppe,

R^4 og R^5 , der er ens eller forskellige, hver betegner et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en hydroxygruppe, en lavere alkoxygruppe eller en nitrogruppe,

bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyril-kernen er en enkeltbinding eller en dobbeltbinding, og den stilling, i hvilken imidazopyridylgruppen med formlen



er knyttet til carbostyrilkernen, er 5- eller 6-stillingen,

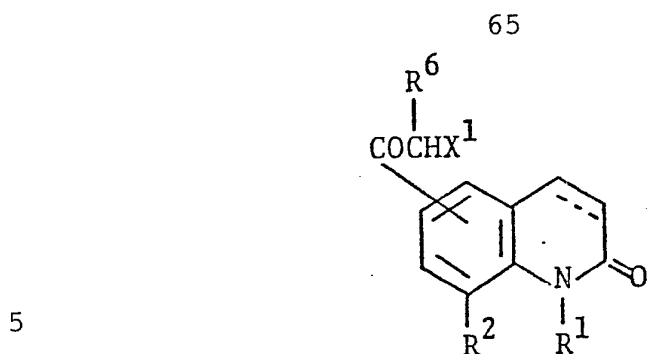
med det forbehold, at R^2 , når imidazopyridylgruppen er knyttet til 5-stillingen i carbostyrilkernen,

ikke er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller et halogenatom,

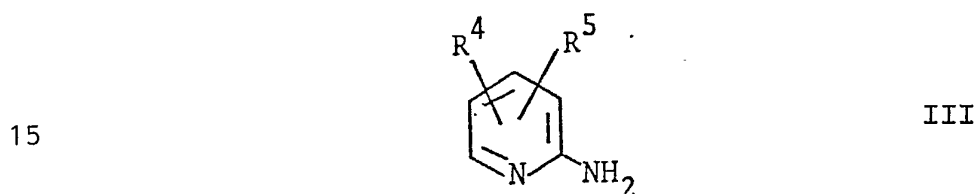
eller farmaceutisk acceptable salte heraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) til fremstilling af forbindelser med formlen

I, hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger, og R^3 er hydrogen eller en lavere alkylgruppe, omsætter en forbindelse med formlen II

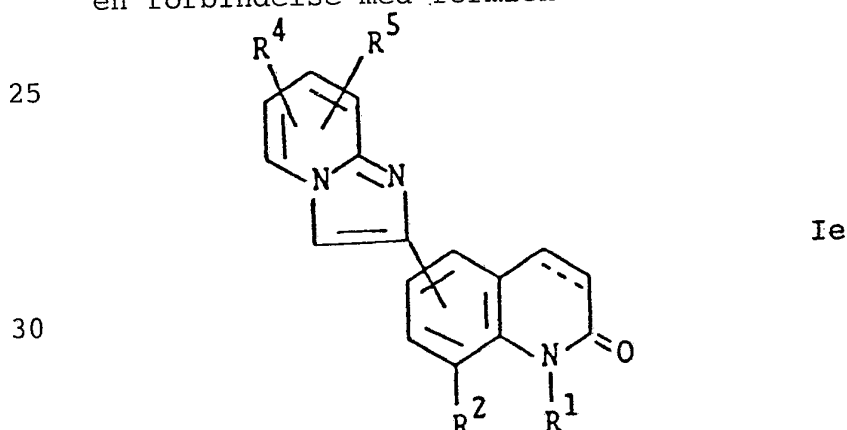


hvor X^1 betegner et halogenatom, og R^6 betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, og R^1 , R^2 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger, med en forbindelse med formelen III



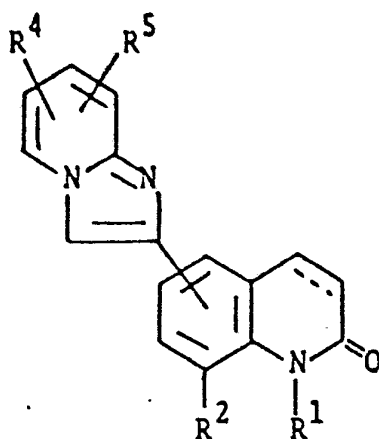
hvor R^4 og R^5 har de ovennævnte betydninger,

b) til fremstilling af forbindelser med formelen I, hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger, og R^3 betyder halogen, halogenerer en forbindelse med formelen Ie



hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger, i 3-stillingen af imidazo[1,2-a]pyridinylsidekæden,

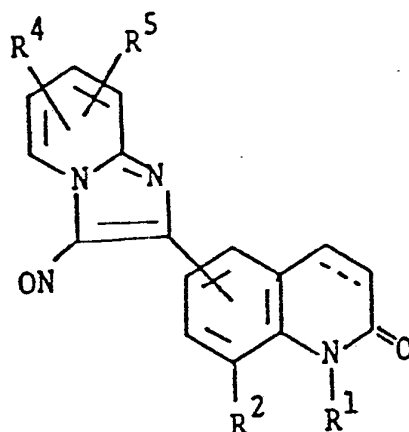
c) til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger, og R^3 betyder nitroso, nitrosylerer en forbindelse med formlen Ie



Ie

hvori R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger, i 3-stillingen af imidazo[1,2-a]pyridinyl-sidekæden,

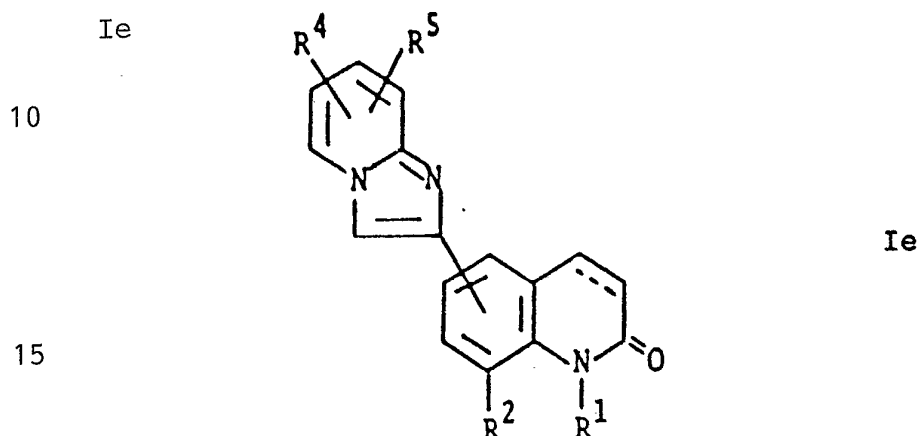
d) til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger, og R^3 er amino, reducerer nitrosc-gruppen i 3-stillingen af imidazo[1,2-a]pyridinyl-sidekæden i en forbindelse med formlen Ig



Ig

hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger,

e) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger, og R^3 betyder N,N-di-lavere-alkylaminomethyl, omsætter en forbindelse med formlen



hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger, med en forbindelse med formlen XXI



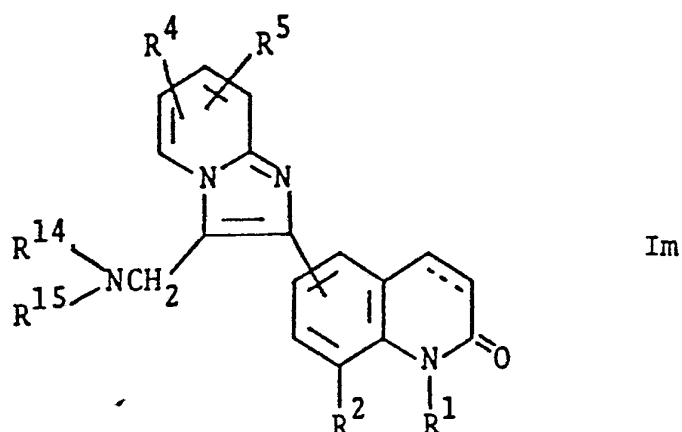
hvor R^{14} og R^{15} , der er ens eller forskellige, hver betegner en lavere alkylgruppe, i nærværelse af formalin,

f) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger, og R^3 betyder N,N,N-tri-lavere-alkylammoniummethyl, omsætter en forbindelse med formlen

Im

68

5



10

hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{14} , R^{15} og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrylkernen har de ovennævnte betydninger, med en forbindelse med formlen XXII

15

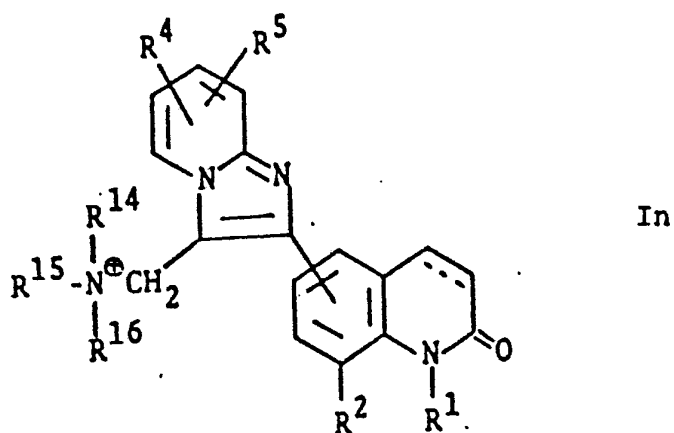


hvor R^{16} betegner en lavere alkylgruppe, og X^2 betegner et haloagenatom,

20

g) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrylkernen har de ovennævnte betydninger, og R^3 betyder carbamoylmethyl eller cyanomethyl, omsætter en forbindelse med formlen In

25



30

hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{14} , R^{15} , R^{16} og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrylkernen har de ovennævnte betydninger, med en forbindelse med formlen XXIII

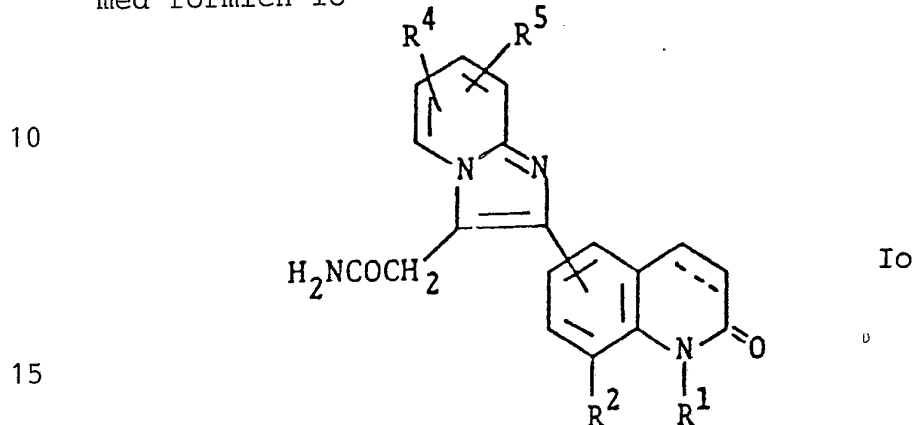
35

MCN

XXIII

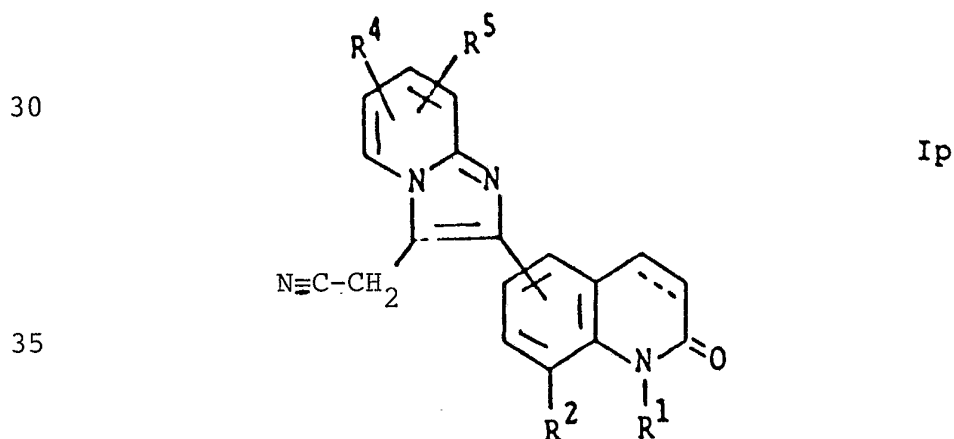
hvor M betegner et alkalimetal,

h) til fremstilling af en forbindelse med
formlen I, hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem
3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de oven-
nævnte betydninger, og R^3 betyder carboxymethyl,
5 hydrolyserer gruppen CH_2CONH_2 i 3-stillingen af
imidazo[1,2-a]pyridinylsidekæden i en forbindelse
med formlen Io



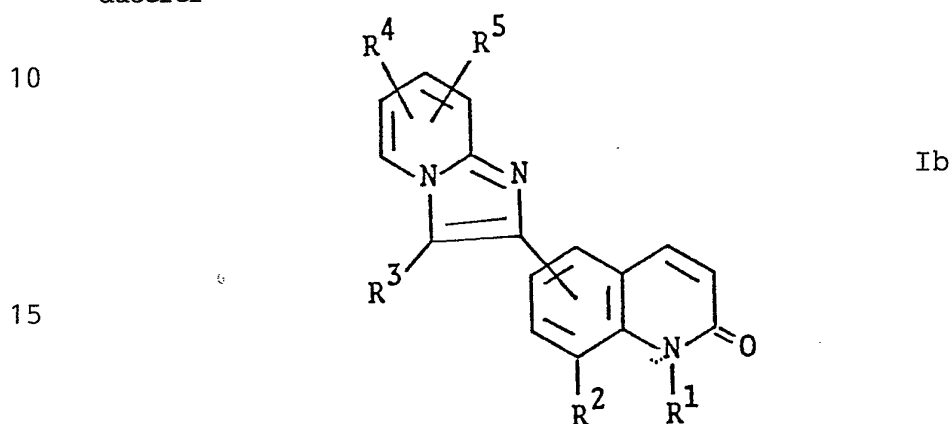
hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-
stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte
20 betydninger,

i) til fremstilling af en forbindelse med
formlen I, hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem
3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de oven-
nævnte betydninger, og R^3 betyder carboxymethyl,
25 hydrolyserer gruppen $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$ i 3-stillingen af
imidazo[1,2-a]pyridinylsidekæden i en forbindelse
med formlen Ip

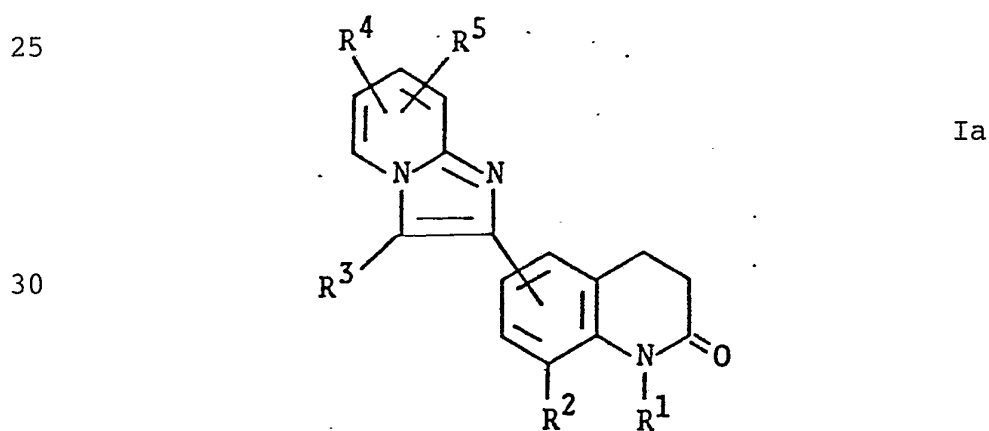


hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger,

j) til omdannelse af en forbindelse med formelen I, hvor R^1 , R^2 , R^4 og R^5 har de ovennævnte betydninger, R^3 har betydningerne som defineret i forbindelse med formelen I, og bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilkernen er en enkeltbinding, reducerer en forbindelse med formelen Ib

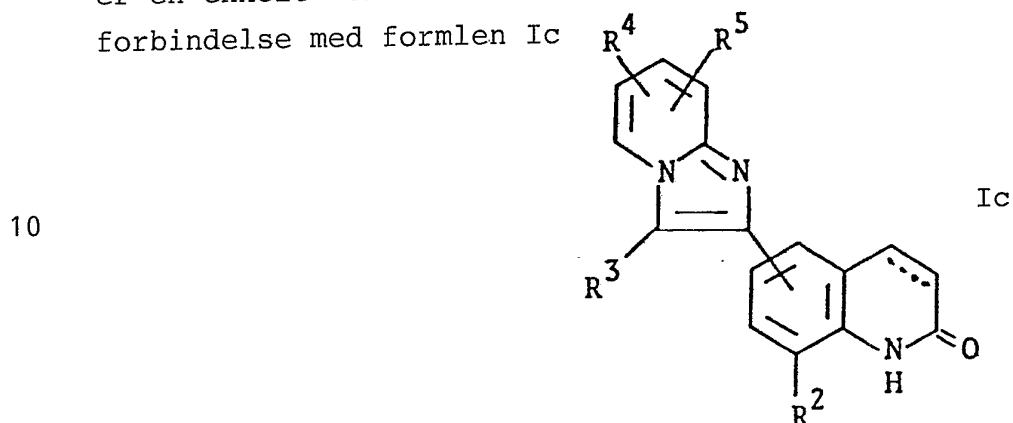


hvor R^1 - R^5 har de ovennævnte betydninger og bindingen mellem 3- og 4-stillingerne er en dobbeltbinding, eller omvendt, til fremstilling af en forbindelse med formelen I, hvor R^1 - R^5 har ovennævnte betydninger, og bindingen mellem 3- og 4-stillingerne er en dobbeltbinding, dehydrogenerer en forbindelse med formelen Ia



35 hvor R^1 - R^5 er som nævnt ovenfor, og bindingen mellem 3- og 4-stillingerne er en enkeltbinding, eller

k) til fremstilling af en forbindelse med
 formlen I, hvor R^2-R^5 har de ovennævnte betydninger,
 R^1 betyder en lavere alkylgruppe, en lavere alkenyl-
 gruppe eller en lavere alkynylgruppe, og bindingen
 mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilkernen
 5 er en enkelt- eller dobbeltbinding, omsætter en
 forbindelse med formlen Ic



15 hvori R^2-R^5 og bindingen mellem 3- og 4-stillingerne
 i carbostyrilkernen har de ovennævnte betydninger,
 med en basisk alkalimetallforbindelse eller et alkali-
 metal til omdannelse af forbindelsen med formlen
 Ic til et alkalimetalsalt deraf, hvor nitrogenatomet
 20 i carbostyrilkernen indgår i saltdannelsen, og dernæst
 omsætter det opnåede alkalimetalsalt med et halogenid
 med formlen $R^{1'}-X^2$, hvori X^2 er halogen og $R^{1'}$ er
 en lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe eller
 en lavere alkynylgruppe,
 25 hvorefter man om ønsket omdanner produktet fra en
 af ovennævnte fremgangsmåder a) til k) til et farma-
 ceutisk acceptabelt salt heraf.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e-
 t e g n e t ved, at man fremstiller 5-(3,7-dimethyl-
 30 imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyril
 eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf.

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e-
 t e g n e t ved, at man fremstiller 5-(3-methyl-
 6-nitroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostyril
 35 eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf.

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e-
t e g n e t ved, at man fremstiller 5-(3-ethylimida-
zo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostryl eller
et farmaceutisk acceptabelt salt heraf.

5. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e-
5 t e g n e t ved, at man fremstiller 1-allyl-5-(imida-
zo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostryl
eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf.

6. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e-
t e g n e t ved, at man fremstiller 1-propargyl-
10 5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxy-3,4-dihydro-
carbostryl eller et farmaceutisk acceptabelt salt
heraf.

7. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e-
t e g n e t ved, at man fremstiller 6-(imidazo[1,2-
15 a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbostryl eller et
farmaceutisk acceptabelt salt heraf.

8. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e-
t e g n e t ved, at man fremstiller 8-chlor-6-(3-methylimidazo[1,2-
a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbostryl eller et
20 farmaceutisk acceptabelt salt heraf.

9. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e-
t e g n e t ved, at man fremstiller 8-methoxy-6-
(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydrocarbostryl
eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf.

25 10. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e-
t e g n e t ved, at man fremstiller 5-(3-methylimi-
dazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-8-methoxycarbostryl eller
et farmaceutisk acceptabelt salt heraf.

11. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e-
30 t e g n e t ved, at man fremstiller 8-methyl-6-
(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-
carbostryl eller et farmaceutisk acceptabelt salt
heraf.

12. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e-
35 t e g n e t ved, at man fremstiller 8-methoxy-5-
(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-carbostryl eller et
farmaceutisk acceptabelt salt heraf.