



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 1507/82

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 471/04

(22) Indleveringsdag: 02 apr 1982

(41) Alm. tilgængelig: 04 okt 1982

(44) Fremlagt: 11 sep 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 03 apr 1981 GB 8110586

(71) Ansøger: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35, Boulevard des Invalides; 75007 Paris, FR

(72) Opfinder: Alan Charles *Barnes; GB, Peter Andrew *Robson; GB

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Efff.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazo (1,2-a) quinolinderivater eller syreadditionssalte deraf

(56) Fremdragne publikationer

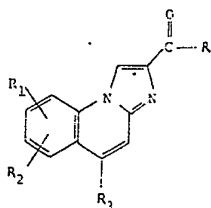
DK ans. nr. 270/78
DK pat. nr. 150071

(57) Sammendrag:

R₁ og R₂, som kan være ens eller forskellige, hver betegner hydrogen eller halogen eller alkyl med 1-8 og navnlig 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-8 og navnlig 1-5 carbonatomer, cyclohexyl, phenoxy eller nitro, og R₃ betegner alkoxy med 1-8 carbonatomer eller alkylthio med 1-8 carbonatomer, eller syreadditionssalte deraf fremstilles ved en række omsætninger. Forbindelserne med formlen I og deres salte har en interessant angstmodvirkende, farmakologisk aktivitet. Der anvises tillige mellemprodukter til deres fremstilling.

1507-82

Imidazo/1,2-a/quinolinderivater med den almene formel I



(I)

hvor

R betegner en alkylgruppe med 1-8 og navnlig 1-5 carbonatomer, en phenylgruppe, hvilken phenylgruppe kan have et eller flere halogenatomer eller alkylgrupper med 1-5 carbonatomer eller alkoxygrupper med 1-5 carbonatomer, en thienylgruppe eller en pyridylgruppe,

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte imidazo [1,2-a] quinolinderivater med den i krav 1's indledning angivne almene formel I eller syreadditionssalte deraf.

5 De forbindelser, som fås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har interessante farmakologiske egenskaber og navnlig en betydelig angstmodvirkende samt en vis hypnotisk aktivitet. Det vil forstås, at de ovennævnte salte skal være fysiologisk acceptable syreadditionssalte, når det gælder
10 farmaceutisk brug.

Syreadditionssaltene kan fremstilles med uorganiske eller organiske syrer. Passende syrer er f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, propionsyre, eddikesyre, myresyre, benzoesyre, maleinsyre, fumarsyre, rav-
15 syre, vinsyre, citronsyre, oxalsyre, glyoxylsyre og asparaginsyre, alkan-sulfonsyrer såsom f.eks. methansulfonsyre og arylsulfonsyrer såsom f.eks. benzensulfonsyre.

De omhandlede forbindelser frembyder en vis struktur-analogi med beslægtede imidazo [1,2-a] quinolinforbindelser, fremstillet
20 ifølge DK fremlæggelsesskrift nr. 150.071, men medens disse er antiallergiske midler, som kan benyttes til behandling af allergisk astma og astmalignende bronchitis, er forbindelserne imidazo /1,2-a/ quinolin fremstillet ifølge opfindelsen som nævnt
anxiolytiske stoffer, som kan have en vis hypnotisk virkning.

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

A) Fortrinsvis fremstilles forbindelser med formlen IV in situ og cykliseres som beskrevet ovenfor uden særskilt isolation. Omsætningen af forbindelser med formlen II med forbind-
30 elser med formlen III udføres fortrinsvis i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel såsom f.eks. dimethoxymethan. Cykliseringen kan f.eks. udføres ved opvarmning af forbindelser med formlen IV i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel, f.eks. til reaktionsblandings kogepunkt. Passende organiske opløsningsmidler omfatter f.eks. alkanoler såsom f.eks. ethanol.
35

Normalt fører ovenstående cykliseringsreaktion til dannelse af et syreadditionssalt af forbindelser med formlen I, dvs. med syren HX.

Basen med formlen I kan omdannes til andre syreadditionssalte ved omsætning med en passende syre, fortrinsvis i støkiometrisk mængde, efter gængse metoder.

Forbindelserne med den almene formel II kan fremstilles i analogi med en fremgangsmåde beskrevet i GB-patentskrift nr. 1.542.778. Forbindelserne med den almene formel II kan også fremstilles som beskrevet i J.C. S. 1958, side 614 ff eller i Synthesis, 1977, side 500. Forbindelserne med den almene formel III, hvor R betegner en phenylgruppe, kan fremstilles som beskrevet i Helv. Chim. Acta 1946, 29, 1247. Forbindelserne med den almene formel III, hvor R betegner en methylgruppe, kan fremstilles som beskrevet i US patentskrift nr. 2.821.555, og de forbindelser med den almene formel III, hvor R betegner en alkylgruppe med 2-5 carbonatomer, kan fremstilles ved en fremgangsmåde i analogi dermed.

B) Reduktionen af forbindelserne med formlen IX udføres fortrinsvis under anvendelse af gængse reduktionsmidler. Brugen af lithiumaluminiumhydrid foretrækkes, men andre reduktionsmidler, som kan bruges alternativt, omfatter natriumborhydrid, aluminiumchlorid og lithiumborhydrid.

Oxidationen af forbindelserne med formlen VIII kan udføres under anvendelse af gængse oxidationsmidler, f.eks. mangandioxid eller med salpetersyre, ferrichlorid og chromsyre/pyridin. Oxidation kan alternativt udføres ved en Oppenauer-oxidation eller ved dehydrogenering over en kobberkatalysator.

Reaktionen mellem forbindelserne med formlerne VI og Grignard-reagenset dannet af VII kan udføres under vandfrie betingelser i et passende organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis tetrahydrofuran.

Oxidation af forbindelsen med formlen V kan udføres under anvendelse af gængse oxidationsmidler. Brugen af mangandioxid foretrækkes, men alternative reagenser som beskrevet ovenfor kan benyttes.

Udgangsmaterialer med formlen IX kan generelt fremstilles ved metoden ifølge GB-patentskrift nr. 1.596.652 eller ved analoge metoder.

Om ønsket kan en forbindelse med formlen Ia, som er fremstillet ved metode B, omdannes til et syreadditionssalt deraf.

Som nævnt ovenfor har forbindelserne med den almene formel I og deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte interessante farmakologiske egenskaber. De forbindelser, som er undersøgt, udviser en bemærkelsesværdig angstmodvirkende samt en vis hypnotisk aktivitet. Sådanne forbindelser kan derfor benyttes til behandling af angsttilstande, kronisk angst ledsaget af ophidselse, irritabilitet og aggression, angst ledsaget af søvnløshed og muskelspænding og bekymring.

Forbindelserne med formlen I og deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte kan således benyttes til fremstilling af farmaceutiske præparater, der som aktiv bestanddel indeholder i det mindste én forbindelse med formlen I eller et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt deraf i kombination med et farmaceutisk bære- eller tilsætningsstof.

Til farmaceutisk indgift kan forbindelserne med den almene formel I og deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte inkorporeres i de konventionelle præparater i enten fast eller flydende form, eventuelt i kombination med andre aktive bestanddele. Præparaterne kan f.eks. foreligge i en form, som egner sig til oral, rektal eller parenteral indgift. Foretrukne former omfatter f.eks. uoversukrede eller oversukrede tabletter, kapsler, granulater, ampuller, stikpiller og opløsninger, f.eks. til injektion.

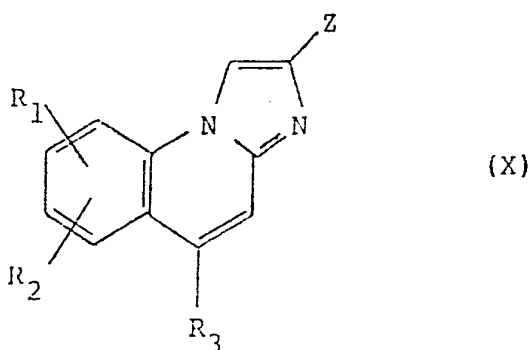
Den aktive bestanddel kan inkorporeres i de tilsætningsstoffer, som normalt benyttes i farmaceutiske præparater, såsom f.eks. talkum, gummi arabicum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af animalsk eller vegetabilsk oprindelse, paraffinderivater, glycoler og forskellige fugte-

dispergerings- eller emulgeringsmidler og/eller konserveringsmidler.

5 Med fordel kan præparaterne formuleres som dosisenheder, idet hver enhed er beregnet til at afgive en bestemt dosis aktiv bestanddel. Passende dosisenheder for voksne indeholder fra 0,1 mg til 100 mg, fortrinsvis fra 0,1 mg til 20 mg aktiv bestanddel. Den orale daglige dosis, som kan variere efter den benyttede forbindelse, den behandlede patient og den pågældende lidelse, kan f.eks. ligge fra 0,5
10 til 200 mg pr. dag hos voksne.

Forbindelserne med formlen IV, der er nyttige som mellemprodukter til fremstilling af forbindelserne med formelen I og deres syreadditionssalte, er hidtil ukendte forbindelser.

15 Forbindelserne med formlerne V, VI og VIII, dvs. forbindelserne med den almene formel X



(hvor R_1 , R_2 og R_3 er defineret som ovenfor, og Z betegner en gruppe $-CHO$ eller en gruppe $-CH(OH)R'$, hvor R' betegner et hydrogenatom eller en gruppe R' defineret som ovenfor) er også hidtil ukendte forbindelser.
20

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1 (metode A).(7-ethyl-5-methoxy-imidazo[1,2-a]quinolin-2-yl)-phenylmethanon.

5 Til 2-amino-6-ethyl-4-methoxyquinolin (90 g) opløst i dimethoxymethan (1,5 l) sættes 3-brom-1-phenylpropan-1,2-dion (112,5 g), og den fremkomne blanding omrøres ved stuetemperatur i 2 timer 30 minutter. Det udfældede salt, 6-ethyl-4-methoxy-(1-(3'-phenyl-2',3'-dioxopropyl))-quinolin-2-iminiumhydrobromid, filtreres fra, vaskes med ether, susperderes i ethanol (1,25 liter) og opvarmes under tilbagesvaling, til der fås en klar opløsning. Efter afkøling til stuetemperatur frafiltreres det krystallinske salt (75 g). Moderfludene inddampes under formindsket tryk og fortyndes med ether til fældning af et yderligere udbytte (30 g). De samlede udbytter rystes med en blanding af chloroform og vandig kaliumcarbonat. Det organiske lag vaskes, tørres med $MgSO_4$, inddampes under formindsket tryk og fortyndes med ethanol til krystallisation i to udbytter af (7-ethyl-5-methoxy-imidazo[1,2-a]quinolin-2-yl)-phenylmethanon (54,7 g) som bleggule krystaller, smp. 196-198°C, τ ($CDCl_3$) 1,44 (s, 1H; 1-H).

10

15










20

Eksempel 2-10.

Under anvendelse af en lignende metode som i eksempel 1 fremstilles forbindelserne i tabel 1 og 2 nedenfor. Forbindelserne viser alle en N.M.R. top i området τ ($CDCl_3$) 1,2-1,7 (s, 1H; 1-H). Eksempel 1-10 er eksempler på metode A (som defineret i teksten).

25

Tabel 1.

Eksempel	R	R ₁	R ₂	R ₃	Form	Udbytte %	Smp. °C	IR (KBr-skive) cm ⁻¹
1		H	7-C ₂ H ₅	OCH ₃	-	37	196-8	3140, 1645, 1606
2		H	H	SCH ₃	-	25	209	3125, 1645, 1602
3		8-OCH ₃	H	OCH ₃	-	16	180-2	1640
4		H	H	OCH ₃	-	12	190-1	3140, 1650
5		H	7-C ₂ H ₅	OCH ₃	CH ₃ SO ₃ H		228-30	3075, 1665, 1644, 1601 ^o
6	-CH ₃	H	7-C ₂ H ₅	OCH ₃	-	30	148	3140, 1690
7		H	7-Cl	OCH ₃	-	12	228-34	3140, 1650
8		H	H	O ⁱ Pr	-	6	162	3140, 3000, 2900, 1640
9		H	H	OC ₂ H ₅	-	14	210	3140, 1640
10		H	H	OBu	-	20	159	3360, 3090, 2980, 1640, 1620

DK 156572 B

Tabel 2.

Eksempel	Formel	Molvægt	Teoretisk/fundet			
			C	H	N	X
1	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	330,37	76,33 76,5	5,50 5,5	8,48 8,5	
2	$C_{19}H_{14}N_2OS$	318,39	71,67 71,8	4,43 4,5	8,80 8,8	
3	$C_{20}H_{16}N_2O_3$	332,36	72,28 72,2	4,85 4,9	8,43 8,4	
4	$C_{19}H_{14}N_2O_2$	302,33	75,48 75,3	4,67 4,7	9,26 9,2	
5	$C_{22}H_{22}N_2O_5S$	426,49	61,95 62,2	5,20 5,2	6,57 6,7	7,51 (S) 7,7
6	$C_{16}H_{16}N_2O_2$	268,31	71,62 71,7	6,01 6,1	10,44 10,6	
7	$C_{19}H_{13}ClN_2O_3$	336,7	67,76 67,5	3,89 4,0	8,32 8,4	10,53 (Cl) 10,7
8	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	330,36	76,35 76,4	5,49 5,6	8,48 8,4	
9	$C_{20}H_{16}N_2O_2$	316,34	75,93 75,9	5,10 5,2	8,85 8,8	
10	$C_{22}H_{20}N_2O_2$	344,39	76,72 76,5	5,85 5,9	8,13 8,1	

Eksempel 11 (metode B).a) 5-methoxyimidazo[1,2-a]quinolin-2-methanol.

5 En suspension af ethyl-5-methoxyimidazo[1,2-a]quinolin-2-carboxylat (19,71 g, 73 mmol) i frisk destilleret tørt THF (350 ml) omrøres ved stuetemperatur under en atmosfære af tørt nitrogen, og lithiumaluminiumhydrid (3,33 g, 88 mmol) til-

10 sættes i portioner i løbet af 3 timer. Efter omrøring af blandingen i yderligere 4 timer ødelægges det overskydende LiAlH_4 ved dråbevis tilsætning af vådt THF efterfulgt af vand, og derpå hældes blandingen i vand (1,5 liter). Produk-

15 tet ekstraheres med en blanding af chloroform og methanol (500 ml), og det organiske lag fraskilles efter filtrering af blandingen gennem et filter. Det vandige lag ekstraheres med yderligere chloroform-methanol-blanding, og den forenede organiske ekstrakt tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet giver den forventede forbindelse som et hvidt krystallinsk stof. Dette udrides med ethylacetat, filtreres, vaskes med ethylacetat og tørres endelig i vakuum over P_2O_5 (14,87 g, 89%) smp. 173-175°C.

20 b) 5-methoxyimidazo[1,2-a]quinolin-2-carboxaldehyd.

En opløsning af 5-methoxyimidazo[1,2-a]quinolin-2-methanol (14,6 g, 64 mmol) i chloroform (700 ml) omrøres kraftigt, og der tilsættes aktiveret mangandioxid (60 g). Efter omrøring ved stuetemperatur i 28 timer filtreres blandingen, og resten vaskes grundigt med chloroform. Fordampning af det forenede filtrat giver den forventede forbindelse som et hvidt krystallinsk stof, som omkrystalliseres af ethylacetat (10,9 g, 75%) smp. 195-196°C.

30 c) (4-ethylphenyl)(5-methoxyimidazo[1,2-a]quinolin-2-yl)-methanol.

35 Man sætter dråbevis p-bromethylbenzen (2,78 g, 15 mmol) til en omrørt suspension af magnesiumdrejespåner (0,36 g, 15 mg-atomer) i tørt THF (25 ml) i nærværelse af en krystal af I_2 , og blandingen opvarmes eller afkøles efter behov til dannelse af Grignard-reagenset. Opløsningen sættes derpå drå-

bevis, under anvendelse af en sprøjte, til en suspension af 5-methoxyimidazo[1,2-a]quinolin-2-carboxaldehyd (2,26 g, 10 mmol) i tørt THF (50 ml). Efter omrøring ved stuetemperatur i 1 time hældes reaktionsblandingen i vand (200 ml), og produktet ekstraheres med chloroform (200 ml). Det organiske lag fraskilles efter filtrering af blandingen gennem et filter, og det vandige lag ekstraheres yderligere med chloroform (2 gange 100 ml). Den forenede organiske ekstrakt tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes til tørhed under formindsket tryk, hvorved man får en grøn masse. Produktet renses ved søjlechromatografi på silicagel (200 g) under anvendelse af en blanding af chloroform og methanol (95:5) som elueringsmiddel og fås som en grøn masse (2,12 g, 64%).






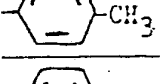





d) (4-ethylphenyl)(5-methoxyimidazo[1,2-a]quinolin-2-yl)-methanon.

Aktiveret mangandioxid (8 g) sættes til en opløsning af (4-ethylphenyl)(5-methoxyimidazo[1,2-a]quinolin-2-yl)-methanol (1,99 g, 6 mmol) i chloroform (100 ml), og blandingen omrøres kraftigt ved stuetemperatur i 16 timer. Blandingen filtreres derpå, og resten vaskes grundigt med chloroform. Fjernelse af opløsningsmidlet under formindsket tryk og omkrystallisation af resten af ethylacetat giver produktet som et lysegult krystallinsk stof (1,32 g, 67%) smp. 147-148°C. Samlet udbytte fra ester 29%. I.R. (KBr-skive) 3130, 1630, 1600 cm^{-1} , molvægt 330,38, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, teoretisk C 76,34, H 5,49, N 8,48, fundet C 76,3, H 5,6, N 8,5.







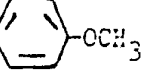
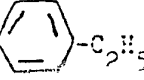




Eksempel 12-33.

Der fremstilles yderligere forbindelser som angivet i tabel 3 og 4 nedenfor. Den til deres fremstilling benyttede metode er enten metode A eller metode B som angivet i tabelens syvende kolonne.

Tabel 3.

Eks.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Udbytte %	Metode	Smp. °C	IR KBr-skive cm ⁻¹
12		H	H	OPr	13	A	179	3120, 1640
13		H	7-CH ₃	OCH ₃	30	A	218-20	3120, 1630, 1600
14		H	7-OCH ₃	OCH ₃	20	A	233-5	3130, 1640, 1600
15		H	7-iPr	OCH ₃	23	A	187-8	3110, 1630
16		H	7-Bu	OCH ₃	26	A	165-7	3120, 1630
17		H	H	OCH ₃	35	B	212-3	3120, 1630, 1600
18		H	H	OCH ₃	31	B	170-1	3120, 1630, 1600
19		9-OCH ₃	H	OCH ₃	24,5	A	189-91	3180, 1640
20		H	H	OCH ₃	25	B	245-6	3130, 1635, 1585
21		H	H	OCH ₃	36	B	257-9	3100, 1630, 1610
22		8-Cl	H	OCH ₃	30	A	211, 13	3100, 1640, 1600

Tabel 3 (fortsat)

Eks.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Udbytte %	Metode	Smp. °C	IR (KBr-skive) cm ⁻¹
23		9-Cl	H	OCH ₃	43	A	149-50	3200,1630,1600
24		8-CH ₃	H	OCH ₃	21,6	A	192-3	3130,1640,1600
25		H	6-CH ₃	OCH ₃	9,4	A	209-10	3130,1640,1600
26		H	7- 	OCH ₃	70	A	227	3120,1640
27		H	7-OPh	OCH ₃		A	210-12	3120,1640
28		H	7-C ₂ H ₅	OCH ₃	13	B	172-3	3120,1635,1600
29		H	7-C ₂ H ₅	OCH ₃	24	B	170-1	3120,1640,1605
30		H	7-C ₂ H ₅	OCH ₃	15	B	185-6	3180,1650,1630
31		H	7-F	OCH ₃	19	A	254-5	3160,1630,1600
32		H	7-nPr	OCH ₃	30	A	185-6	3120,1640,1600
33		8-CH ₃	7-CH ₃	OCH ₃	28	A	244-5	3120,1630,1590

Tabel 4.

Eks.	Formel	Molvægt	Teoretisk/fundet			
			C	H	N	X
12	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	330,38	76,34 76,4	5,49 5,6	8,48 8,5	
13	$C_{20}H_{16}N_2O_2$	316,36	75,93 75,6	5,10 5,2	8,85 8,8	
14	$C_{20}H_{16}N_2O_3$	332,36	72,28 72,5	4,85 4,9	8,43 8,4	
15	$C_{22}H_{20}N_2O_2$	344,39	76,72 76,9	5,85 5,9	8,13 8,2	
16	$C_{23}H_{22}N_2O_2$	358,45	77,07 77,3	6,19 6,2	7,81 7,8	
17	$C_{20}H_{16}N_2O_2$	316,36	75,93 75,9	5,10 5,15	8,85 8,8	
18	$C_{20}H_{16}N_2O_3$	332,36	72,28 72,2	4,85 4,9	8,43 8,4	
19	$C_{20}H_{16}N_2O_3$	332,26	72,28 72,1	4,85 4,9	8,43 8,4	
20	$C_{19}H_{13}ClN_2O_2$	336,77	67,76 67,15	3,89 4,0	8,32 8,3	10,53(Cl) 10,8
21	$C_{17}H_{12}N_2O_2S$	308,36	66,22 66,2	3,92 4,0	9,08 9,1	10,40(S) 10,4
22	$C_{19}H_{13}ClN_2O_2$	336,77	67,76 67,8	3,89 3,95	8,32 8,3	10,53(Cl) 10,6

Tabel 4 (fortsat)

Eks.	Formel	Molvægt	Teoretisk/fundet			
			C	H	N	X
23	$C_{19}H_{13}ClN_2O_2$	336,77	67,76 67,8	3,89 3,9	8,32 8,3	10,53(Cl) 10,6
24	$C_{20}H_{16}N_2O_2$	316,36	75,93 75,7	5,10 5,2	8,85 8,9	
25	$C_{20}H_{16}N_2O_2$	316,34	75,93 75,65	5,10 5,2	8,85 8,9	
26	$C_{25}H_{24}N_2O_2$	384,45	78,10 78,2	6,29 6,4	7,29 7,3	
27	$C_{25}H_{18}N_2O_3$	394,43	76,13 75,9	4,60 4,7	7,10 7,0	
28	$C_{22}H_{20}N_2O_3$	360,42	73,32 73,3	5,59 5,65	7,77 7,8	
29	$C_{23}H_{22}N_2O_2$	358,45	77,07 77,3	6,19 6,2	7,82 7,9	
30	$C_{20}H_{17}N_3O_2$	331,38	72,49 72,6	5,17 5,2	12,68 12,8	
31	$C_{19}H_{13}N_2O_2F$	320,32	71,24 71,1	4,09 4,1	8,74 8,7	5,93(F) 5,8
32	$C_{22}H_{20}N_2O_2$	344,39	76,72 76,8	5,85 5,9	8,13 8,2	
33	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	330,40	76,34 76,2	5,49 5,55	8,48 8,4	

Aktiviteten af forbindelserne, som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, illustreres som følger:

Biokemisk og farmakologisk aktivitet.

5 a) Biokemisk farmakologi.

Affiniteten af forbindelserne over for benzodiazepin-receptoren bestemmes under anvendelse af radioliganden ^3H -flunitrazepam og modifikationer af den oprindelige radioreceptorbindingsmetode ifølge Squires og Braestrup (Nature, 1977, 266, 732). Værdierne nedenfor er nanomolære koncentrationer af den undersøgte forbindelse, som inhiberer den specifikke binding af $0,6 \text{ nM } ^3\text{H}$ -flunitrazepam til rotteforhjernemembranpræparationer med 50% ($\text{IC}_{50} \text{ nM}$).

10

<u>Forbindelse</u> <u>ifølge eks.</u>	<u>IC₅₀nM</u>
1	14
2	500
3	5000
4	27
5	-
6	1300
7	600
8	470
9	540
10	1000
11	67
12	1000
13	21
14	51
15	25
16	57
17	19
18	37
19	630
20	96
21	24
22	340
23	132
24	290
25	11
26	10000
27	210
28	30
29	51
30	92
31	74
32	-
33	-

b) Farmakologi.

Sortering med hensyn til angstmodvirkende aktivitet udføres ved 1 dags slikke-chok-metoden ifølge Vogel m.fl. (Psychopharmacologia, 1971, 21, 1). Værdierne nedenfor er de effektive minimumdoser (MED)(mg/kg pr. os), ved hvilke der er en iagttaget forøgelse i chok mere end kontroldyrene.

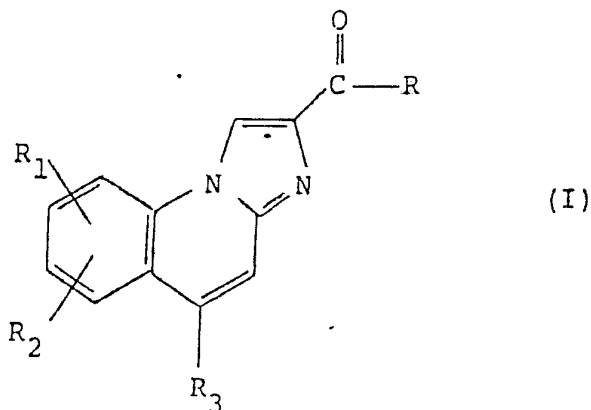
5

<u>Forbindelse ifølge eksempel</u>	<u>MED mg/kg</u>
1	20
4	25
6	20
13	25
15	10
16	25

Det ses, at de undersøgte forbindelser er virksomme i de angivne beskedne doser.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazo
[1,2-a]quinolinderivater med den almene formel I



hvor

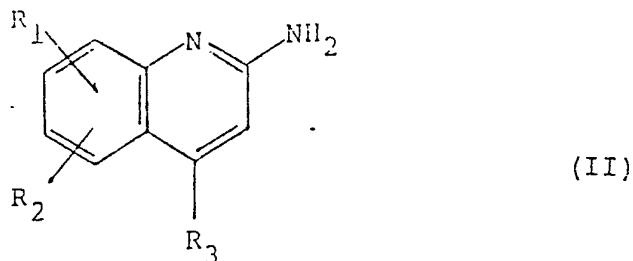
R. betegner alkyl med 1-8 carbonatomer, phenyl, (som eventuelt er substitueret med et halogenatom eller alkyl med 1-5 carbonatomer eller alkoxy med 1-5 carbonatomer), en thienylgruppe eller en pyridylgruppe,

R_1 og R_2 , som er ens eller forskellige, hver betegner hydrogen, halogen, alkyl med 1-8 carbonatomer, alkoxy med 1-8 carbonatomer, cyclohexyl eller phenoxy

og

R_3 betegner alkoxy med 1-8 carbonatomer eller alkylthio med 1-8 carbonatomer, eller syreadditionssalte deraf, kendt ved, at man enten

A) omsætter en forbindelse med formlen II

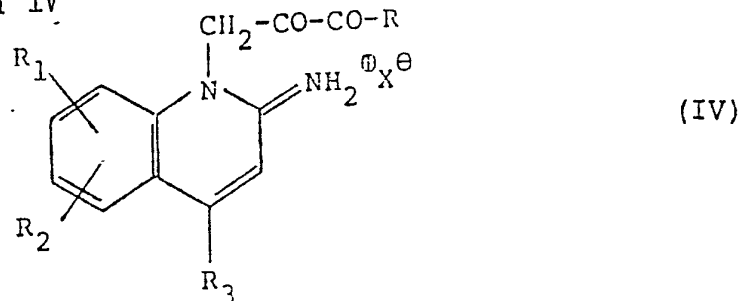


15 (hvor R_1 , R_2 og R_3 har samme betydning som ovenfor) med en forbindelse med formlen III



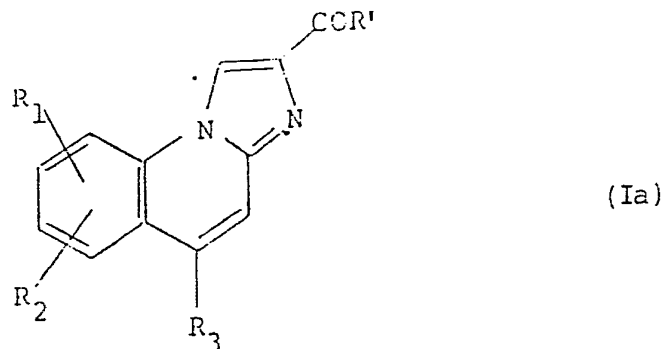
(hvor X betegner en gruppe, fortrinsvis halogen, især brom, som er i stand til eliminering til dannelselse af anionen X^- , og R har samme betydning som

ovenfor), hvorpå man cykliserer den fremkomne forbindelse med formelen IV

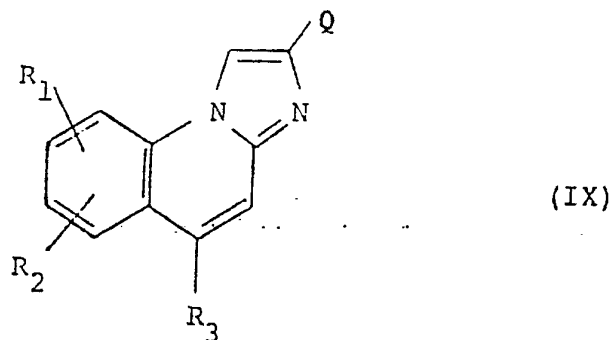


5 hvor R, R₁, R₂, R₃ og X⁻ har samme betydning som ovenfor, hvorefter man om nødvendigt omdanner de fremkomne forbindelser med formelen I til syreadditionssalte, eller

B) at man i det tilfælde, hvor forbindelserne med formelen I gengives ved formelen Ia

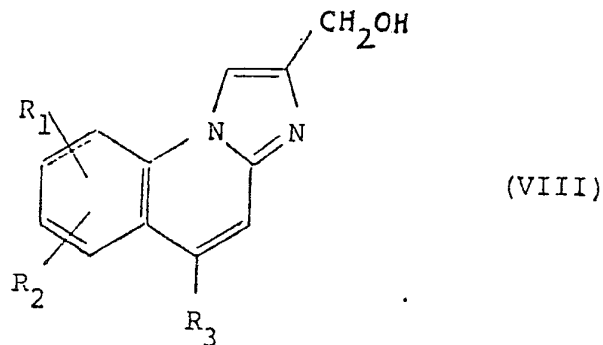


10 (hvor R₁, R₂ og R₃ har samme betydning som ovenfor, og R' betegner en phenylgruppe (som eventuelt er substitueret med et halogenatom eller alkyl med 1-5 carbonatomer eller alkoxy med 1-5 carbonatomer), en thienylgruppe eller en pyridylgruppe), omsætter forbindelser med formelen IX

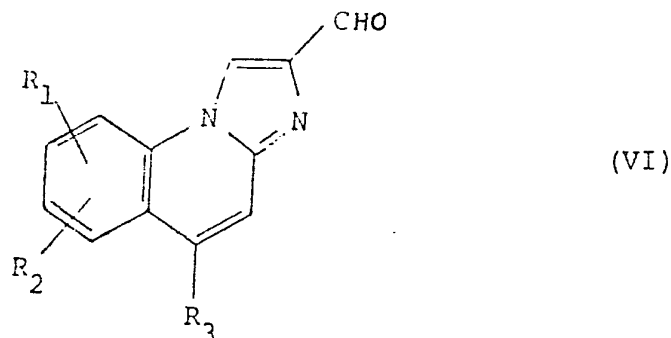


(hvor R₁, R₂ og R₃ har samme betydning som ovenfor, og Q betegner en esterificeret carboxylgruppe, fortrinsvis en alkoxy-

carbonyl- eller aralkoxycarbonylgruppe, fortrinsvis en alkoxycarbonylgruppe, hvor alkoxydelen indeholder 1-3 carbonatomer) med et reduktionsmiddel til dannelse af en forbindelse med formlen VIII



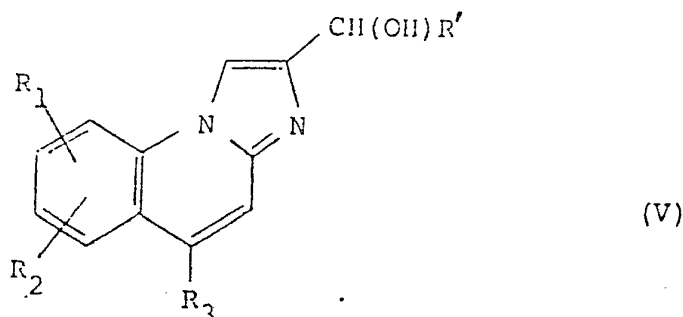
- 5 (hvor R_1 , R_2 og R_3 har samme betydning som ovenfor), hvorefter man oxiderer forbindelsen med formlen VIII til opnåelse af forbindelserne med formlen VI



- 10 (hvor R_1 , R_2 og R_3 har samme betydning som ovenfor) hvorefter man omsætter forbindelserne med formlen VI med et Grignard-reagens dannet af en forbindelse



(hvor R' har samme betydning som ovenfor, og Y betegner chlor, brom eller iod, fortrinsvis brom) til opnåelse af forbindelserne med formlen V



(hvor R_1 , R_2 , R_3 og R' har samme betydning som ovenfor), hvorefter man omsætter forbindelserne med formlen V med et oxidationsmiddel til opnåelse af forbindelserne med formlen Ia, hvorefter man om ønsket omdanner forbindelserne med formlen Ia til deres syreadditionssalte.

5

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, variant A, kendt ved, at cykliseringen udføres ved opvarmning af forbindelsen IV i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel.

10

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, variant B, kendt ved,

a) at reduktionen af forbindelsen med formlen IX udføres under anvendelse af lithiumaluminiumhydrid,

15

b) at Q betegner en alkoxy-carbonyl- eller aralkoxy-carbonylgruppe,

c) at oxidationen af forbindelsen med formlen VIII udføres under anvendelse af mangandioxid,

20

d) at reaktionen mellem forbindelserne med formlerne VI og Grignard-reagenset dannet af VII udføres under vandfrie betingelser i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis tetrahydrofuran, o

e) at oxidationen af forbindelsen med formlen V udføres under anvendelse af mangandioxid.