



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

C (15) **Patentti julkaisu**
Patent publicerat 27 01 1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 471/04

// (C 07D 471/04, 221:00, 235:00)

(21) Patentihakemus - Patentansökning	870252
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	21.01.87
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	21.01.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	23.07.87
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.01.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
22.01.86 FR 8600834 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Synthelabo, 58, rue de la Glaciere, 75621 Paris Cedex 13, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. George, Pascal, 39, rue Henri de Vilmorin, 94400 Vitry S/Seine, France, (FR)
2. De Peretti, Daniele, 14, rue Ampere, 92160 Antony, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

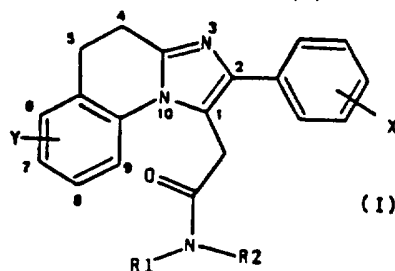
Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten
2-fenyyl-4,5-dihydro-imidatso/1,2-a/kinoliini-1-asetamidijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara
2-fenyl-4,5-dihydro-imidazo/1,2-a/kinolin-1-acetamidderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 79314 (C 07D 471/04), FI C 75768, FI C 76335 (C 07D 471/04),
DE A 2802493 (C 07D 471/04)

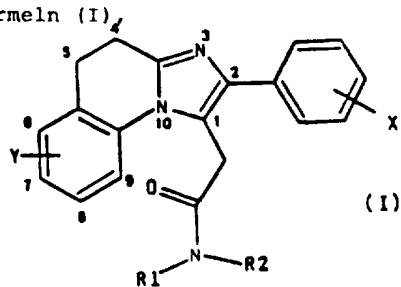
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee imidatso/1,2-a/kinoliini-johdannaisten valmistusta, joiden yleinen kaava on (I)



jossa X tarkoittaa vetyatomia, halogeeni-atomia tai (C₁₋₄)-alkyyli-, (C₁₋₄)-alkoksi, (C₁₋₄)-alkyyli-tio-, metyylisulfo-ni-, amino-, (C₁₋₄)-alkyyli-amino-, di-(C₁₋₄)-alkyyli-amino-, nitro- tai trifluorimetyyli-ryhmää, Y tarkoittaa asemassa 6, 7 tai 8 olevaa vetyatomia, halogeeni-atomia tai metyyliryhmää, R₁ ja R₂, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyatomia tai (C₁₋₆)-alkyyli-ryhmää, tai R₁ ja R₂ muodostavat yhdessä tetrametyyleeni-, pentametyyleeni-, 3-metyyli-3-atsapentametyyleeni- tai 3-oksapentametyyleeniketjun, sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävien additiosuolojen valmistusta. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat terapeutisesti käyttökelpoisia.

Uppfinningen avser framställningen av imidazo[1,2-a]kinolin-derivat med formeln (I)

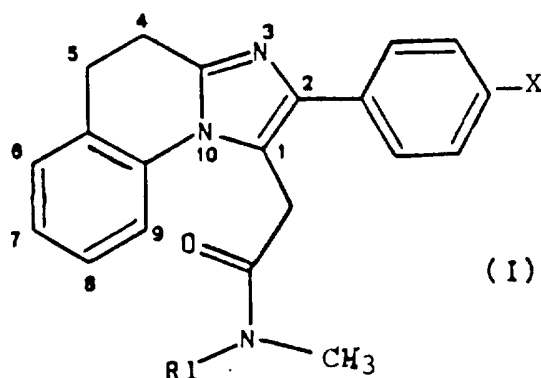


vari X betecknar en väteatom, en halogenatom eller en (C₁₋₄)-alkyl-, (C₁₋₄)-alkoxi-, (C₁₋₄)-alkyltio-, metylsulfonyl-, amino-, (C₁₋₄)-alkylamino-, di-(C₁₋₄)-alkylamino-, nitro- eller trifluor-metylgrupp, Y är en i 6-, 7- eller 8-ställning belägen väteatom, halogenatom eller metylgrupp, R₁ och R₂, vilka kan vara lika eller olika, betecknar en väteatom eller en (C₁₋₆)-alkylgrupp eller R₁ och R₂ tillsammans bildar en tetrametylen-, pentametylen-, 3-metyl-3-azapentametylen- eller 3-oxapentametylenkedja, samt av deras farmakologiskt godtagbara additionssalt. Föreningarna med formeln (I) är terapeutiskt användbara.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-fenyyli-4,5-dihydro-imidatso[1,2-a]kinoliini-1-asetamidijohdannaisten valmistamiseksi

5 Kesinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-fenyyli-4,5-dihydro-imidatso[1,2-a]kinoliini-1-asetamidijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on (I)

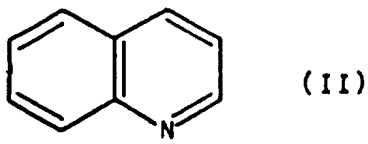
10



15

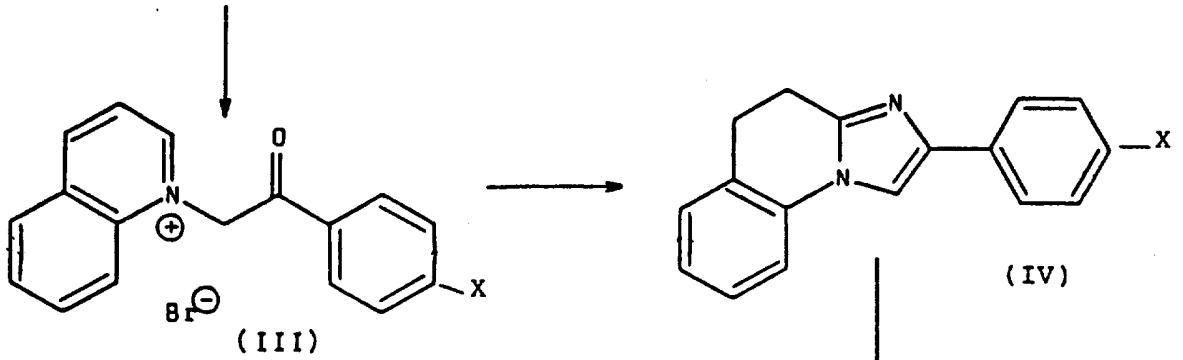
jossa R_1 on vetyatomi tai metyyliryhmä ja X klooriatomi
20 tai metyyli- tai metyylimerkaptoryhmä, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan patenttivaatimuksessa kuvatulla tavalla seuraavan kaavion mukaisesti.
25



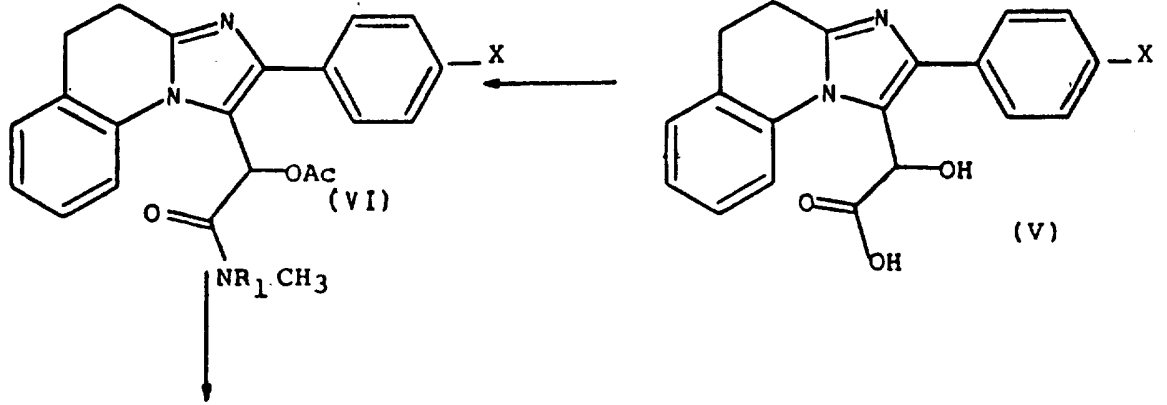
5

10



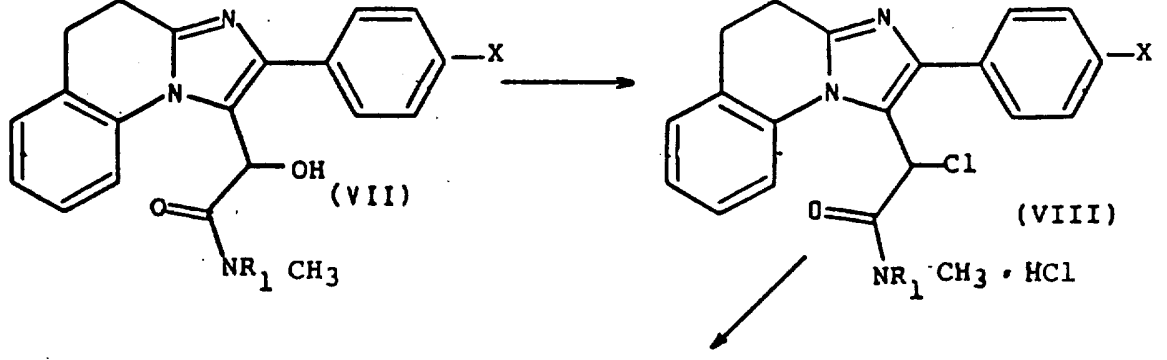
15

20

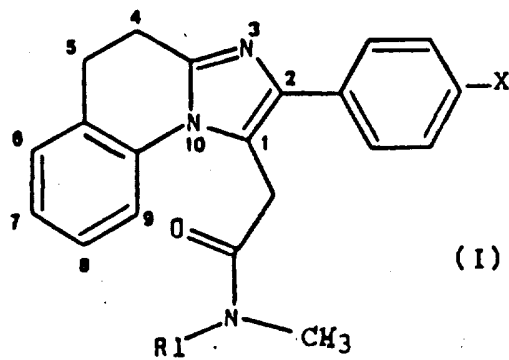


25

30



35



α -bromiasetofenonin, jossa on yllä määritelty substituentti X, annetaan reagoida ensin kaavan (II) mukaisen kinoliinin kanssa. Reaktio tapahtuu kuumassa liuottimessa, kuten esimerkiksi metyleenikloridissa tai 1,2-dikloorietaanissa. Saadaan kaavan (III) mukainen ionisoitunut yhdiste, joka syklisoidaan ammoniumasetaatin ollessa mukana orgaanisessa happoliuottimessa kuten esimerkiksi etikkatai propionihapossa, 90 °C:een lämpötilassa, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen yhdiste. Saadun yhdisteen (IV) annetaan reagoida glyoksyylihapon kanssa liuottimessa, kuten esimerkiksi etikkahapossa 80 °C:ssa. Saatu hydroksihappo (V) asetoyloidaan etikkahappoanhydridin avulla pyridiinin ollessa mukana ja muutetaan α -asetoksiasetamidiksi (VI) in situ -valmistetun imidatsolidin kautta.

Yhdiste (VI) deasetoyloidaan α -hydroksiasetamidiksi (VII) käsittelemällä kaliumkarbonaatilla etanolissa. Yhdisteen (VII) annetaan reagoida sulfonyylikloridin SOCl₂ kanssa klooratussa liuottimessa, kuten esimerkiksi dikloorimetäänissa, jolloin saadaan kloorattu yhdiste (VII), joka pelkistetään Rongalite[®]:n avulla metyleeniklorisissa yhdisteeksi (I).

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Mikroanalyysit ja IR- ja NMR-spektrit vahvistavat yhdisteiden (I) rakenteen.

Esimerkki 1

N-metyyli-2-(4-metyylifenyyli)-4,5-dihydroimidatso[1,2-a]kinoliini-1-asetamidi

1.1 1-[2-(4-metyylifenyyli)-2-oksoetyyli]kinoliiniumbromidi.

Liutetaan 110 g (0,516) α -bromi-para-metyyliasetofenonia ja 61 ml (0,516 moolia) kinoliinia 500 ml:aan metyleenikloridia. Kuumennetaan liuosta palautusjäähdytyslämpötilassa 1 tunnin ajan, laimennetaan se 300 ml:lla eetteriä ja jäähdytetään. Suodatuksen ja sakan kuivauksen jälkeen saadaan keltainen kiinteä aine.

Sp. = 220 - 221 °C.

1.2. 2-(4-metyylifenyyli)-4,5-dihydroimidatso-
[1,2-a]-kinoliini.

Sekoitetaan 50 ml:aan etikkahappoa 17,1 g (0,05 moolia) kohdassa 1.1 saatua kvaternääristä suolaa ja 25 g ammoniumasettaattia. Kuumennetaan tätä suspensiota 3 tunnin ajan 90 °C:ssa, jäädytetään se ja laimennetaan 200 ml:lla vettä. Suodatetaan muodostunut ruskea sakka ja sekoitetaan se vesi-metyleenikloridi -seokseen. Tätä kaksifaasisista seosta käsitellään ylimäärällä 1-N NaOH:a, kunnes pH \geq 8; orgnaainen faasi dekantoidaan, kuivataan Na₂SO₄:n päällä, suodatetaan ja konsentroidaan suodos alipaineessa. Haihdutusjäännös uudelleenkiteytetään pentaanissa. Näin saadaan 2-(4-metyylifenyyli)-4,5-dihydroimidatso[1,2-a]kinoliini (IV). Sp. = 91-92 °C (hajoaa).

1.3. α -hydroksi-2-(4-metyylifenyyli)-4,5-dihydroimidatso[1,2-a]kinoliini-1-etikkahappo

Kuumennetaan 6 tunnin ajan 80 °C:ssa seosta, jossa on 29 g (0,112 moolia) kohdassa 1.2 saatua 4,5-dihydroimidatso[1,2-a]kinoliinia, 16,3 g (0,225 moolia) glyoksyylihappoa ja 550 ml etikkahappoa. Konsentroidaan liuos alipaineessa ja sekoitetaan haihdutusjäännös veteen. Happo kiteytyy, se suodatetaan, pestään vedellä, sen jälkeen THF:llä ja eetterillä. Kuivataan tyhjöissä. Saadaan α -hydroksihappoa (V). Sp. = 178-181 °C (hajoaa).

1.4. α -hydroksi-N-metyyli-2-(4-metyylifenyyli)-4,5-dihydroimidatso[1,2-a]kinoliini-1-asetamidi

1.4.1. Liuotetaan 16,5 g (0,049 moolia) α -hydroksihappoa 300 ml:aan pyridiinin ja etikkahappoanhydridin 50/50 -seosta. Tätä seosta sekoitetaan yksi yö ympäristön lämpötilassa ja konsentroidaan se sitten alipaineessa. Haihdutusjäännös kiteytetään käsittelemällä eetterillä. Saadaan tuote, jota käytetään välittömästi seuraavassa vaiheessa.

1.4.2. Annetaan 16,5 g:n (0,045 moolin) näin saatua α -asetyylioksihappoa ja 9,5 g:n (0,058 moolin) karbonyyli-

di-imidatsolia reagoida 200 ml:ssa kuivaa THF:a. Kaasun vapauduttua liuosta pidetään 1 tunnin ajan 50 °C:ssa, ja se jäähdytetään ja sitä käsitellään ylimäärällä kuivaa kaasumaista metyyliamiinia. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa, sekoitetaan jäännös vesi-metyleenikloridi-seokseen ja käsitellään K_2CO_3 :lla. Tätä seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se dekantoidaan. Orgaaninen faasi kuivataan Na_2SO_4 :lla, suodatetaan ja haihdutetaan suodos alipaineessa. Saatu seos puhdistetaan silikakromatografialla ja uudelleenkitetään eetterissä. Saadaan α -asetyylioksiasetamidi (VI), joka deasetyloidaan välittömästi ilman lisäpuhdistusta.

1.4.3. α -asetyylioksiasetamidia (VI) käsitellään 25 g:lla K_2CO_3 :a 100 ml:ssa 50 %:sta metanolin vesiliuosta. Sekoitetaan koko yö. Konsentroidaan liuos, sekoitetaan kiinteä jäännös veteen, se suodatetaan ja pestään sitä vedellä, kunnes pesuveden pH on neutraali, sen jälkeen sitä pestään eetterillä ja se kuivataan. Saadaan α -hydroksiasetamidi (VII). Sp. = 209-211 °C.

1.5. N-metyyli-2-(4-metyylifenyyli)-4,5-dihydroimidatso[1,2-a]kinoliini-1-asetamidi

Käsitellään 4,0 g:aa (0,0115 moolia) α -hydroksi-asetamidia (VII) 25 ml:lla $SOCl_2$ 125 ml:ssa metyleenikloridia ympäristön lämpötilassa yli yön. Haihdutetaan haihtuvat jäännökset. Saadaan α -klooriasetamidin hydrokloridi (VIII). Liuotetaan 100 g (0,0115 moolia) tätä yhdistettä 150 ml:aan CH_2Cl_2 :a. Käsitellään tätä liuosta 5,3 g:lla (0,0345 moolilla) Rongalite[®]:a ympäristön lämpötilassa 24 tunnin ajan. Reaktion päätyttyä seos suodatetaan, konsentroidaan suodos alipaineessa ja käsitellään haihdutusjäännöstä $NaHCO_3$:n vesiliuoksella. Sen jälkeen kun jäännöstä on pesty useaan kertaan vedellä, se suodatetaan ja kuivataan. Raakaseos puhdistetaan kromatografisesti ja uudelleenkitetään asetontriilissä. Saadaan amidi (I).
Sp. = 226-8 °C.

Esimerkki 2

N,N-dimetyyli-2-(4-metyylifenyyli)-4,5-dihydroimidatso-
[1,2-a]kinoliini-1-asetamidi.

5 2.1. α -hydroksi-N,N-dimetyyli-2-(4-metyylifenyyli)-
4,5-dihydroimidatso[1,2-a]kinoliini-1-asetamidi

2.1.1. 16,5 g:n (0,049 moolin) kohdassa 1.4.1 saa-
tua α -asetyylioksihappoa ja 9,5 g:n (0,0585 moolin) karbo-
nyylidi-imidatsolia annetaan reagoida 200 ml:ssa kuivaa
THF. Kaasun vapauduttua liuosta pidetään 50 °C:ssa 1 tunnin
10 ajan, se jäädytetään ja sitä käsitellään ylimäärällä kui-
vaa kaasumaista dimetyyliamiinia. Seosta sekoitetaan usei-
ta tunteja, minkä jälkeen se konsentroidaan alipaineessa.
Haihdutusjäännöstä käsitellään NaHCO₃:n vesiliuoksella ja
 α -asetyylioksiamidi uutetaan CH₂Cl₂:lla. Se puhdistetaan
15 silikakromatografiolla. Saadaan öljy.

2.1.2. Käsitellään aiemmin saatua öljyä 45 g:lla
100 ml:aan CH₃OH liuotettua K₂CO₃ ympäristön lämpötilassa
40 tunnin ajan. Sen jälkeen kun vesi ja metanoli on haih-
dutettu, jäännös sekoitetaan vesi-metyleenikloridi-seok-
seen. Orgaaninen faasi dekantoidaan, kuivataan Na₂SO₄:lla
20 ja suodatetaan. Suodos konsentroidaan alipaineessa. Öljy-
jäännös kiteytetään eetterissä. Saadaan α -hydroksi-
amidi (VII).

2.2. N,N-dimetyyli-2-(4-metyylifenyyli)-4,5-dihyd-
roimidatso[1,2-a]kinoliini-1-asetamidi

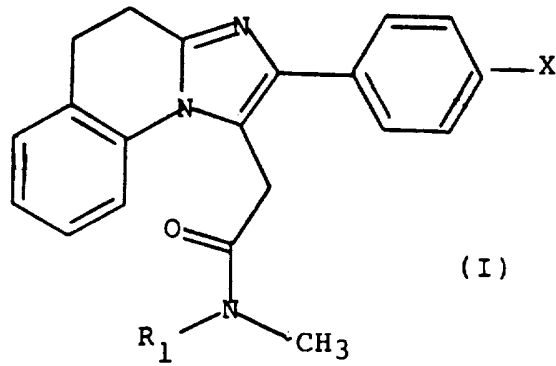
25 4 g:aa (0,0115 moolia) α -hydroksi-asetamidia (VII)
käsitellään 25 ml:lla SOCl₂ 125 ml:ssa CH₂Cl₂ ympäristön
lämpötilassa yön yli. Liuottimen ja ylimääräisen SOCl₂:n
haihduttamisen jälkeen saadaan epäpuhdas α -kloori-
asetamidihydrokloridi, joka liuotetaan 150 ml:aan CH₂Cl₂ ympäris-
30 tön lämpötilassa yön yli. Liuottimen ja ylimääräisen
SOCl₂:n haihduttamisen jälkeen saadaan epäpuhdas α -kloori-
asetamidihydrokloridi, joka liuotetaan 150 ml:aan CH₂Cl₂.
Tätä liuosta käsitellään 5,2 g:lla (0,0345 moolilla)
35 Rongalite[®] ympäristön lämpötilassa 24 tunnin ajan. Reak-

tion päätyttyä suspensio suodatetaan, konsentroidaan suodos alipaineessa ja käsitellään haihdutusjäännöstä NaHCO_3 :n vesiliuoksella. Liukenematon kiinteä aine uutetaan CH_2Cl_2 :lla ja puhdistetaan kromatograafisesti (silika). Se uudelleenkiteytetään etyyliasetaatissa. Saadaan asetamidi (I). Sp. = 206 - 207 °C.

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Taulukko



15

Yhdiste	X	R ₁	Sp (°C)
1	CH ₃	H	226-8
2	CH ₃	CH ₃	206-7
3	Cl	H	236-7
4	Cl	CH ₃	193-4
5	SCH ₃	H	245-7

20

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tehty farmakologisia kokeita, jotka ovat osoittaneet niiden hyödyllisyyden terapeuttisesti aktiivisina aineina.

5 Cardiazol[®]:n hiirellä aiheuttamia nykimäkouristuksia vastustava vaikutus.

Koe on johdettu Goodmanin et al., J. Pharm. Esp. Ther. 108, 168-176, kuvaamasta menetelmästä. Hiiret saavat testattavia tuotteita tai pelkästään liuotinta intraperitoneaalisesti 30 minuuttia ennen suoneen annettavaa 35
10 mg:n/kg Cardiazol[®]-injektiota. Eläimiä tarkkaillaan sen jälkeen tunnin ajan ja kunkin erän osalta merkitään muistiin nykimäkouristuksia saaneiden hiirien prosentuaalinen osuus (vertailueläimistä 100 %:lla nykimäkouristuksia ja 10-20 %:lla jatkuvia kouristuksia. Kullekin annokselle
15 lasketaan prosentuaalinen suojaus kontrollieläimiin verrattuna, mikä ansiosta voidaan määrittää graafisesti AD₅₀-arvo, annos joka suojaa 50 % eläimistä Cardiazol[®]:in kouristuksia aiheuttavilta vaikutuksilta. Keksinnön mukais-
ten yhdisteiden AD₅₀-arvot ovat välillä 0,1 - 30 mg/kg in-
20 traperitoneaalisesti annettaessa ja välillä 0,1-30 mg/kg suun kautta annettaessa.

"Hautaustesti" rotilla ("Burying test")

Tämä koe on johdettu J.P.J. Pinelin, D. Treitin, F. Ladakin ja A.J. MacLennanin artikkelissa Animal
25 learning and behaviour, 8, 447-451 (1980) kuvaamasta menetelmästä. Vieraiden esineiden olemassaolo eläimen tavanomaisessa ympäristössä on vastenmielinen tilanne, johon eläin reagoi hautaamalla häiritsevän esineen (lasihelmet) häkkinsä sahajauhoon. Rauhoittavat lääkkeet pienentävät
30 vieraan esineen aiheuttamaa pelkoa; eläimet hautaavat niitä vähemmän. Jäljelle jääneiden, hautaamattomien helmien lukumäärä lasketaan. Tutkittavia tuotteita annetaan CD1-kannan (Charles River) uroshiirille 30 minuuttia (intraperitoneaalisesti) tai 60 minuuttia (suun kautta) ennen kuin
35 ne pannaan häkkeihin, joissa on 25 lasihelmeä. 30 minuutin

kuluttua lasketaan jäljelle jääneiden hautaamattomien helmien lukumäärä. Prosentuaalinen ouus lasketaan käsiteltyjen ja vertailueläinten osalta. Näin määritetään AD_{50} -arvo, 50 %:sesti vaikuttava annos, joka on annos yhdistettä

5 (mg:na/kg), joka pienentää haudattujen helmien määrän puoleen kontrollieläimiin verrattuna. Keksinnön mukaisten yhdisteiden AD_{50} -arvot ovat välillä 0,3 - 30 mg/kg intraperitoneaalisesti annettaessa.

Juomaristiritatesti rotalla

10 Tämän kokeen ovat kuvanneet Vogel J.R., Beer B. ja Cloudy D.E. artikkelissa Psychopharmacologia 21, 1-7 (1971). Käytetään Wistar- (IFFA Credo) urosrottia. Juomaveden saanti estetään niiltä 24 h ennen koetta. Koepäivänä, 30 minuuttia sen jälkeen kun rottia on käsitelty intraperitoneaalisesti keksinnön mukaisilla yhdisteillä, kukin

15 niistä pannaan läpinäkyvään muovihäkkiin (24 x 20 x 21 cm), jossa on sähköistettävä ristikkolattia. Juomavesi annetaan pipetillä, joka ulottuu 2 cm päähän yhdestä seinästä ja on asetettu 3 cm häkin lattian yläpuolelle. 10-90 sekunnin tutkimisen jälkeen eläin löytää pipetin ja alkaa juoda. Kun rotta on lipaissut kielellään 20 kertaa (rekisteröidään OMNITECH-anksiometrillä), se saa kieleen

20 0,07 mA sähköiskun (annetaan anksiometrillä), joka lakkaa, kun rotta irrottaa pipetistä. Ensimmäisen iskun jälkeen alkaa 3 minuutin jakso, jolloin eläin saa jatkuvasti iskun joka 20 kielenlipaisu, kunnes se lopettaa tai jakson loppuun saakka.

Näissä koelosuhteissa vertailueläimet sietävät keskimäärin 3-6 iskua. Käsiteltyjen eläinten saamien iskujen lukumäärä merkitään muistiin ja tätä lukua verrataan kontrollieläinten vastaavaan lukemaan Dunettin testillä. Näin määritetään MED, pienin vaikuttava annos, joka on ensimmäinen eläimen sietämien iskujen lukumäärää kontrollieläimiin verrattuna merkittävästi kasvattava annos. MED-arvot

30 ovat välillä 3-100 mg/kg intraperitoneaalisesti annettaessa.

Vaikutus kurarella käsitellyn, ventiloidun rotan elektrokortikogrammiin

Yhdisteiden rauhoittava tai hypnoottinen vaikutus määritettiin tarkkailemalla niiden vaikutusta rotan elektrokortikogrammiin H. Depoorteren artikkelissa Rev. E.E.G. Neurophysiol., 10, 3, 207-214 (1980) ja H. Depoorteren ja M. Decobertin artikkelissa J. Pharmacol. (Paris), 14, 2, 195-265 (1983) kuvaamalla menetelmällä. Tutkittavat tuotteet annettiin intraperitoneaalisesti kasvavin annoksien 1:stä 30:een mg:aan/kg. Ne aiheuttavat uni-
10 oireita alkaen välillä 3-100 mg/kg olevista annoksista.

Kosterin testi

Kipu ja lievittävä vaikutus osoitettiin Kosterin et al testillä (etikkahappo-"Writhing test" hiirellä), Fed. Proc., 18, 412, 1959. Paastolla oleville hiirille annetaan suun kautta tutkittavaa yhdistettä Tween 80:ssä 1 %:sena liuoksena suhteessa 0,2 ml 20 ruumiinpainogrammaa kohti: 30 min kuluttua annetaan etikkahappoa (0,6 %:sena liuoksena karboksimeetyyliselluloosan ja Tween 80:n seoksessa, suhteessa 10 ml ruumiinpainokiloa kohti) intraperitoneaalisesti. Väänneiden kokonaislukumäärä 15 min aikana laske-
20 taan.

Määritetään prosentuaalinen suojaus kontrolliryhmään verrattuna ja lasketaan AD₅₀ graafisesti (annos, joka suojaa 50 % eläimistä). Keksinnön mukaisten yhdisteiden AD₅₀-arvo vaihtelee välillä 5-50 mg ruumiinpainokiloa kohti.
25

Stressin aiheuttaman haavauman vastaista vaikutusta kuvaavat testi.

Kokeessa käytetään Senayn ja Levinen artikkelissa Proc. Soc. Exp. Biol. 1967, 124, 1221-1223, Peptic Ulcers, esittämää menetelmää ja 180-210 g painavia Wistar-naarasrottia, joita on pidetty paastolla 20 tuntia ja jaettu satunnaisiin ryhmiin. Eläimet suljetaan sylinterinmuotoisiin 20 x 5 cm purkkeihin ja pannaan kylmään huoneeseen,
35

jonka lämpötila pidetään välillä 2-4 °C. Tutkittavat yhdisteet annetaan suun kautta suhteessa 10, 30 ja 100 mg/kg välittömästi ennen purkkeihin sulkemista, vertailurotat saavat vain placebon.

5 2 tuntia myöhemmin eläimet tapetaan antamalla niiden hengittää kloroformia. Mahalaukut poistetaan ja haavauma-aste merkitään muistiin. Keksinnön mukaiset yhdisteet vähentävät merkittävästi stressin aiheuttamia haavautumia.

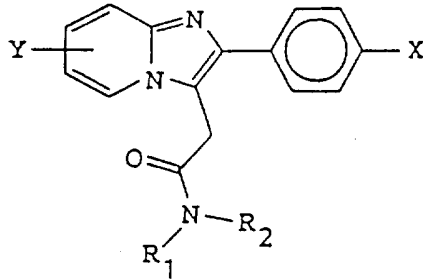
10 Näiden erilaisten testien tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on rauhoittavia, unettomia, hypnoottisia, kouristuksia estäviä, kipuja lievittäviä ja haavautumia estäviä ominaisuuksia; keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia tuskatilojen, unihäiriöiden ja muiden neurologisten tai psykiatristen sairauksien hoidossa, valppaushäiriöiden hoidossa, erityisesti pyrittäessä estämään aivoverisuonien vaurioista ja vanhuk-
15 silla aivojen kalkkeutumisesta aiheutuvat käyttäytymishäiriöt, kallovammoista johtuvan hajamielisyyden hoidossa ja
20 metabolisten aivotautien hoidossa samoin kuin särkyjen, kivun ja haavautumien hoidossa.

 Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla suun kautta tai parenteraalisesti annettavaksi sopivassa muodossa, esimerkiksi tabletteina, lääkerakeina, lääkehelminä, juotavina tai injektoitavina liuoksina jne. yhdessä minkä tahansa sopivan täyteaineen kanssa. Päivittäinen annostus voi vaihdella välillä 1-100 mg.

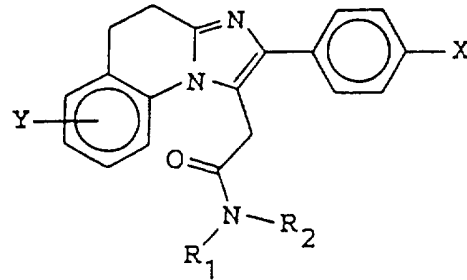
 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden keksinnöllisyyden osoittamiseksi suoritettiin myös vertailukokeita tutkimal-
30 la CardiazolTM:n hiirellä aiheuttamia nykimäkouristuksia vastustavaa vaikutusta. Kokeet suoritettiin tekniikalla, joka on kuvattu edellä sivulla 9.

 Vertailuyhdisteenä käytettiin EP-patentista 50 563 (vastaa FI-patenttia 71 143) tunnettuja yhdisteitä. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.
35

Vertailukokeet



EP-50563 (tunnettu)

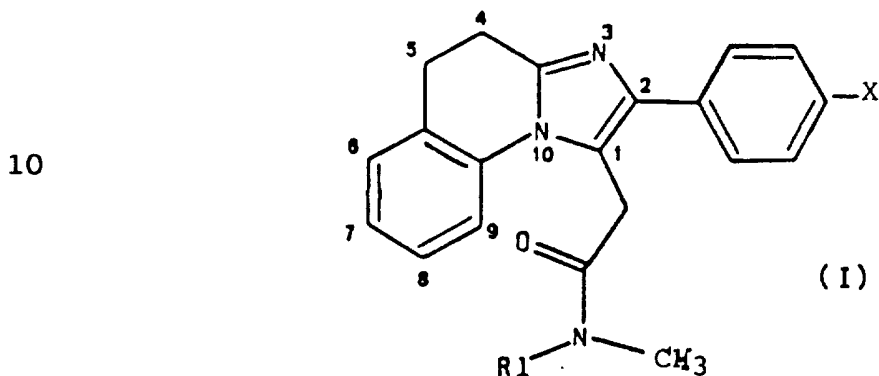


Uusi

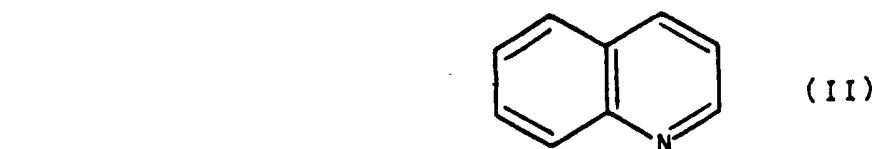
No.	Y	X	R ₁	R ₂	AD ₅₀	
					i.p.	p.o.
tunnettu (81)	6-CH ₃	CH ₃	H	CH ₃		20
tunnettu (49)	6-Cl	"	"	"		5
uusi <u>1</u>	H	"	"	"	2,3	1,4
tunnettu (50)	6-Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃		15
uusi <u>2</u>	H	"	"	"	3	7
tunnettu (69)	8-CH ₃	Cl	H	CH ₃	20	
tunnettu (41)	6-CH ₃	"	"	"		2,8
tunnettu (9)	6-Cl	"	"	"	0,6	
tunnettu (1)	H	"	"	"		9
uusi <u>3</u>	H	"	"	"	0,5	1,6
tunnettu (68)	7-CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	>30	
tunnettu (44)	6-CH ₃	"	"	"		2,5
tunnettu (26)	6-Cl	"	"	"	0,3	
tunnettu (2)	H	"	"	"	4,5	
uusi <u>4</u>	H	"	"	"	3	16
tunnettu (92)	6-CH ₃	SCH ₃	H	CH ₃		1
uusi <u>5</u>	H	"	"	"	0,15	0,6

Patenttivaatimus

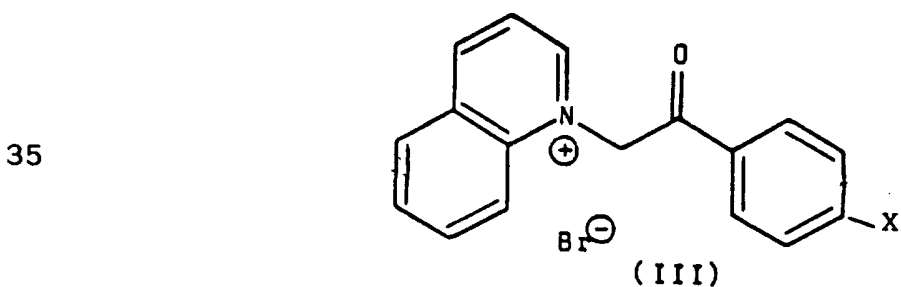
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-fenyyli-4,5-dihydro-imidatso[1,2-a]kinoliini-1-asetamidijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on (I)



jossa R_1 on vetyatomi tai metyyliryhmä ja X klooriatomi tai metyyli- tai metyylimerkaptoryhmä, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kinoliini, jonka kaava on (II)

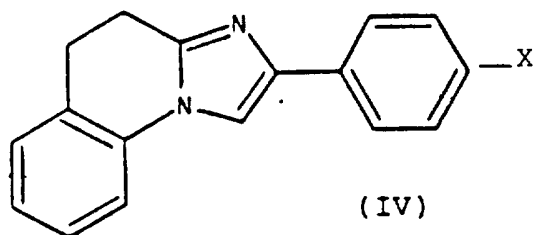


saatetaan reagoimaan α -bromiasetofenonin kanssa, joka on substituoitu radikaalilla X, joka tarkoittaa samaa kuin edellä, kuumentamalla liuottimessa kuten metyleenikloridissa tai 1,2-dikloorietaanissa ionisoituneen yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (III)



ja joka syklistoidaan ammoniumasetatin läsnä ollessa orgaanisessa happoliuotuksessa kuten etikkahapossa tai propionihapossa, 90 °C:n lämpötilassa yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (IV)

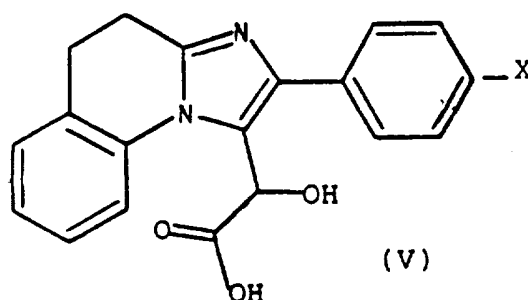
5



10

ja joka saatetaan reagoimaan glyoksyylihapon kanssa liuotuksessa kuten etikkahapossa 80 °C:ssa, α -hydroksihapon saamiseksi, jonka kaava on (V)

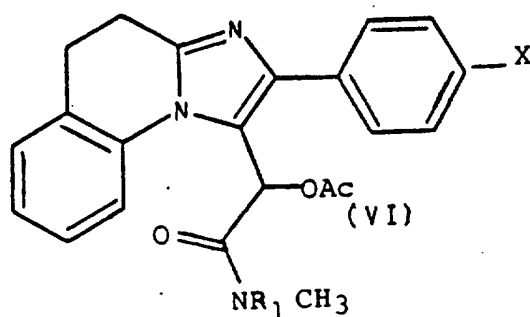
15



20

ja joka asetyloidaan etikkahappoanhydridilla pyridiinin läsnäollessa ja sen jälkeen muutetaan reaktiolla kaavan $R_1-NH-CH_3$ mukaisen amiinin kanssa, jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, in situ valmistetun imidatsolin kautta α -asetyylioksiasetamidiksi, jonka kaava on (VI)

25

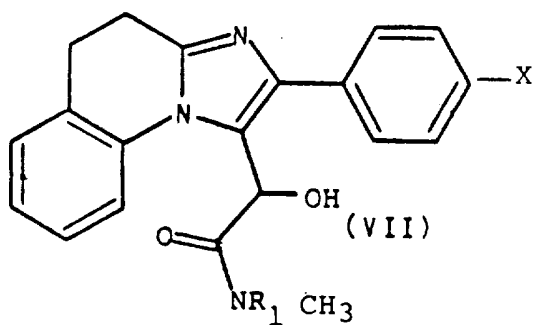


30

35

joka yhdiste (VI) deasetyloidaan α -hydroksiasetamidiksi, jonka kaava on (VII)

5

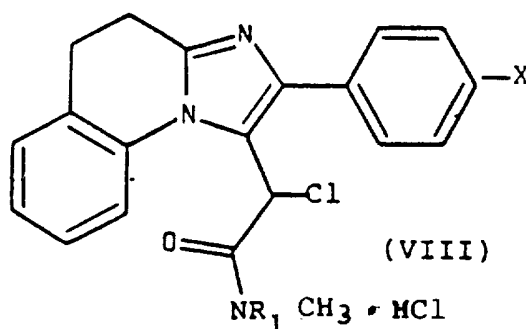


10

15

käsittämällä kaliumkarbonaatilla etanolissa, joka yhdiste (VII) saatetaan reagoimaan sulfonyylikloridin SOCl_2 kanssa klooratussa liuotuksessa kuten dikloorimetaanissa yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (VIII)

20

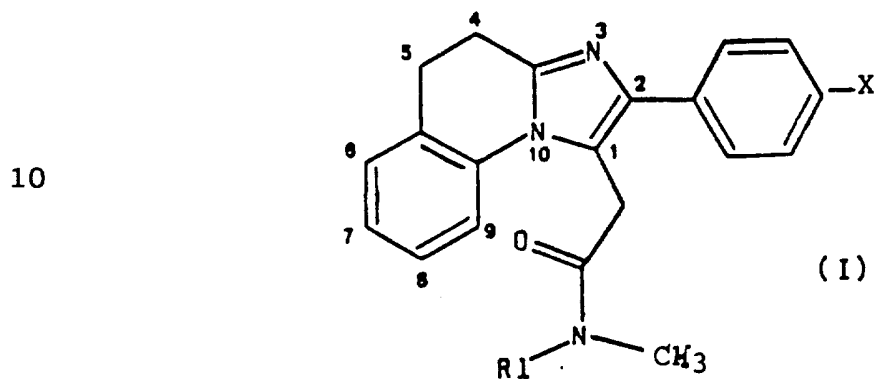


25

ja joka pelkistetään natriumformaldehydisulfoksylaatilla metyleenikloridissa, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste haluttaessa muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

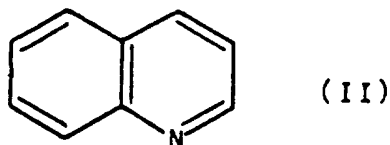
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-fenyl-4,5-dihydro-imidazo[1,2-a]kinolin-1-acetamidderivat med formeln (I)



15

där R_1 är en väteatom eller en metylgrupp och X är en kloratom eller en metyl- eller metylmerkaptogrupp, samt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att en kinolin med formeln (II)

20

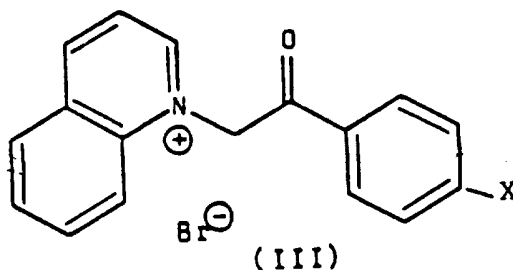


25

omsätts med α -bromacetofenon, som substituerats med en radikal X, vilken betecknar samma som ovan, genom uppvärmning i ett lösningsmedel, såsom metylenklorid eller 1,2-diklorethan, för erhållande av en joniserad förening med formeln (III),

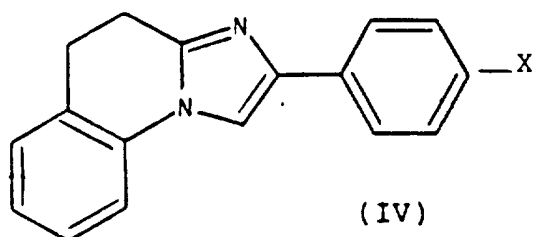
30

35



och som cykliseras i närvaro av ammoniumacetat i ett organiskt syralösningsmedel, såsom ättiksyra eller propionsyra, vid en temperatur av 90 °C, för erhållande av en förening med formeln (IV)

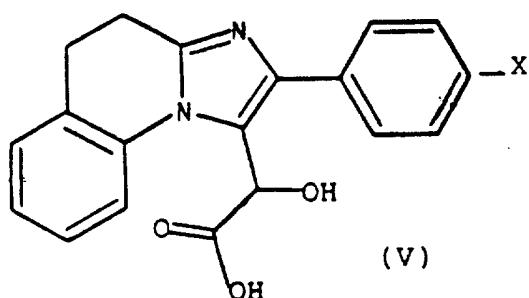
5



10

och som omsätts med glyoxylsyra i ett lösningsmedel, såsom ättiksyra, vid 80 °C, för erhållande av α -hydroxysyra, som har formeln (V),

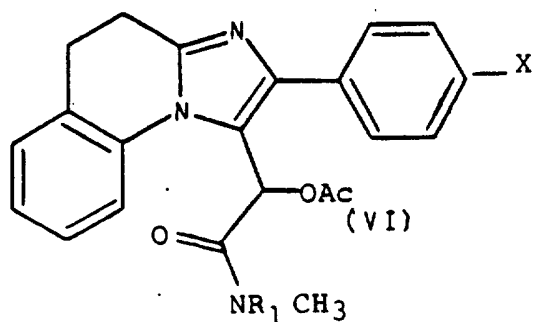
15



20

och som acetyleras med ättiksyraanhydrid i närvaro av pyridin och därefter genom reaktion med en amin, som har formeln $R_1-NH-CH_3$, där R_1 betecknar samma som ovan, via en imidazolin framställd in situ omvandlas till α -acetyloxiacetamid med formeln (VI)

25

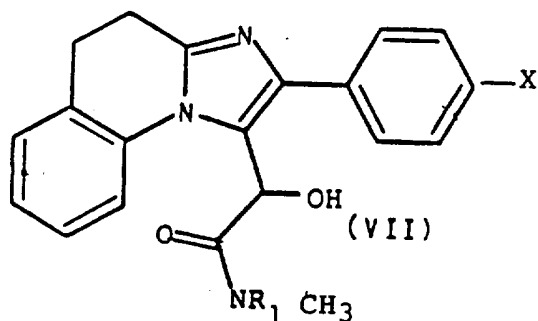


30

35

vilken förening (VI) deacetyleras till α -hydroxiacetamid med formeln (VII)

5

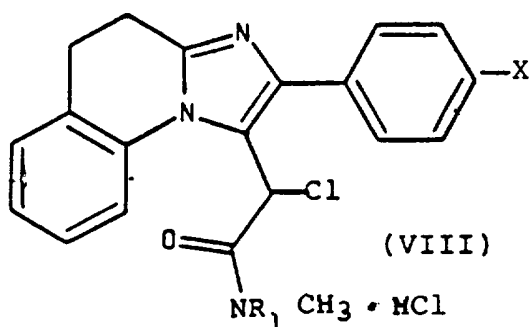


10

genom behandling med kaliumkarbonat i etanol, vilken förening (VII) omsätts med sulfonylchlorid SOCl_2 i ett klorerat lösningsmedel, såsom diklormetan, för erhållande av en förening med formeln (VIII)

15

20



25

och som reduceras med natriumformaldehydsulfoxylat i metylenklorid, och ifall önskvärt, omvandlas den erhållna föreningen med formeln (I) till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.