



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 56380

C (45) Patentti myönnetty 10.01.1980
Patent meddelat

(51) Kv.lk.²/Int.Cl.³ C 07 D 471/04

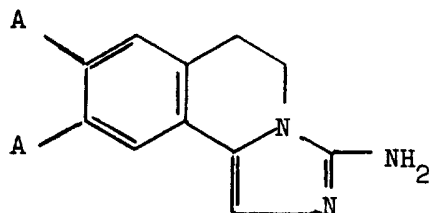
SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	772708
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	14.09.77
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	27.06.73
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	14.09.77
(44) Nähtävöksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	28.09.79
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	30.06.72
Unkari-Ungern(HU) CI-1248	

- (71) Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT., Tó u. 1-5,
Budapest IV, Unkari-Ungern(HU)
- (72) Kálmán Takács, Budapest, László Szekeres, Szeged, Kálmán Harsányi,
Budapest, Gyula Papp, Szeged, András Neszmélyi, Budapest,
Eva Benedek, Győr, Unkari-Ungern(HU)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dialkoksi-imidatso[5,1-a]isokino-
liinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning
av 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dialkoxi-imidazo[5,1-a]isokinolinderivat
- (62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 2054/73 (patentti 55199) -
Avdelad från ansökan 2054/73 (patent 55199)

Tämän keksinnön kohteena on uusi menetelmä 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dial-
koksi-imidatso[5,1-a]isokinoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on ylei-
nen kaava

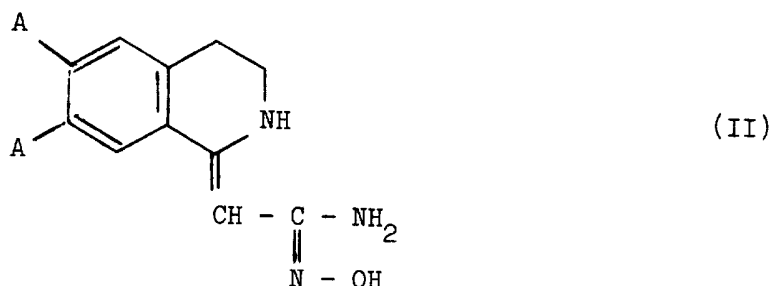


(I)

jossa kaavassa A on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä, tai näiden happo-
additiosuolojen valmistamiseksi.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet alentavat sepelvaltimon läpivirtaus-
vastusta, vähentävät sydänlihaksen hapenkäyttöä, parantavat osamäärää O₂-tar-
jonta/O₂-tarve, joka ilmoittaa sydämen hapenkäytön, ja vaikuttavat edullisessa
mielessä sydäntyön vaikutusasteeseen.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että isokinolyyli-asetamidoksiimi, jolla on yleinen kaava



jossa A merkitsee yllä esitettyä, syklisoidaan asyloimalla ylimäärin tai ekvivaarisena määränä käytetyllä sulfonihappohalogenidilla tai karboksyylihappojohdannaisella.

Esimerkki 1. 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoksi-imidatso[5,1-a]isokinoliinihydrokloridi.

50 ml pyridiiniä lisätään 13,2 g:aan 6,7-dimetoksi-3,4-dihydroksi-isokinolyyli-(1)-asetamidoksiimia, minkä jälkeen lisätään sekoittaen ja jäädyttään 15 minuutin kuluessa 9,5 g tosyylidikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan 70°C:ssa 2 tuntia ja se saa sitten seistä yli yön jääkaapissa. Erottunut tuote suodatetaan, pestään absoluuttisella alkoholilla ja kuivataan. Saadaan 9,2 g 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoksi-imidatso[5,1-a]isokinoliinihydrokloridia, sp. 272-274°C (alkoholista). Emäksen vapauttamiseksi hydrokloridisuola liuotetaan lämpimään veteen, ja liuos tehdään alkaaliseksi 10 %:lla natriumhydroksidiliuoksella. Emäs kiteytyy, ja puhdistetaan kiteyttämällä uudestaan alkoholista.

Analyysi: C₁₃H₁₅N₃O₂ teoreettisesti löydetty

C	63,65 %	63,42 %
H	6,16 %	6,32 %
N	17,13 %	16,92 %

Tuotteen NMR spektrissä (AEI-RS 60 MHz) on 1 aseman protoni CDCl₃-DMSO-liuoksessa 6,70 ppm:ssä.

Esimerkki 2. 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoksi-imidatso[5,1-a]isokinoliinihydrokloridi.

Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla saadaan käyttäen 29 g 6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-isokinolyyli-(1)-asetamidoksiimia ja 13 ml bentsoyylidikloridia 25,6 g 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoksi-imidatso[5,1-a]isokinoliinihydrokloridia. Tuote on identtinen esimerkissä 1 saadun kanssa.

Sama tuote saadaan, kun yllä olevassa reaktiossa käytetään bentsoyylidikloridin sijasta kloorimuuraishappoetyyliesteriä.

Esimerkki 3. 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dietoksi-imidatso[5,1-a]isokinoliini ja tämän hydrokloridimonohydraatti.

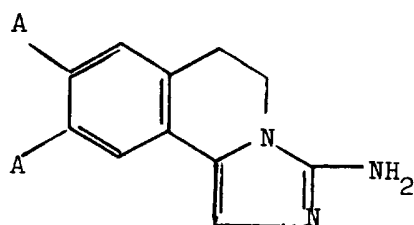
60 ml pyridiiniä lisätään 14,56 g:aan 6,7-dietoksi-3,4-dihydroisokino-lyyli-(1)-asetamidoksiimia, minkä jälkeen seokseen tiputetaan sekoittaen ja jäähdyttäen 7,6 g bentsoyylikloridia. Liuosta sekoitetaan tunnin ajan 50-60°C:ssa, ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Jäännös suspendoidaan etyyliasetaattiin, saadaan 12,65 g 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dietoksi-imidatso[5,1-a]isokinoliini-hydrokloridimonohydraattia, sp. 206-208°C (alkoholista).

Analyysi: $C_{15}H_{22}N_3O_3Cl$		Teoreettisesti löydetty	
C	54,96 %	54,81 %	
H	6,77 %	6,64 %	
N	12,81 %	12,76 %	
Cl	10,82 %	10,69 %	

Yllä oleva hydrokloridisuola liuotetaan 70 ml:aan lämmintä vettä, ja liuos tehdään värittömäksi eläinhiilellä, suodatetaan ja tehdään emäksiseksi 10-% natriumhydroksidiliuoksella. Saadaan 9,7 g 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dietoksi-imidatso[5,1-a]isokinoliinia, sp. 212-214°C (alkoholista).

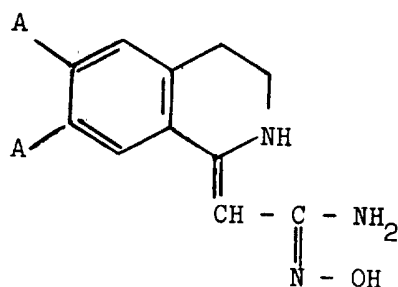
Patenttivaatimus;

Menetelmä 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dialkoksi-imidatso [5,1-a]isokinolii-
nijohtannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



(I)

jossa kaavassa A on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä, tai näiden happo-
additiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että isokinolyyli-
asetamidoksiimi, jolla on yleinen kaava

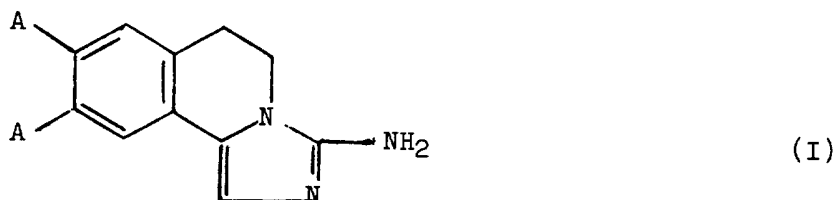


(II)

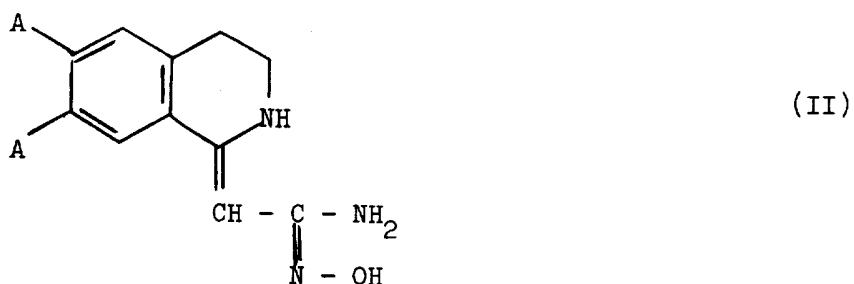
jossa A merkitsee yllä esitettyä, syklisoidaan asyloimalla ylimäärin tai ekvimo-
laarisena määränä käytetyllä sulfonihappohalogenidilla tai karboksyylihappo-
johdannaisella.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av 3-amino-5,6-dihydro-8,9-dialkoxi-imidazo [5,1-a] isokinolinderivat med den allmänna formeln



vari A är alkoxigrupp innehållande 1-4 kolatomer, eller deras syraadditions-salt, k ä n n e t e c k n a t därav, att en isokinolylacetamidoxim med den allmänna formeln



vari A och Y har ovan angivna betydelse, cyoliseras genom att acyleras med ett överskott eller en ekvimolar mängd sulfonsyrahalogenid eller karbonsyraderivat.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer