

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 100077

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.11.75 (P. 184946)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.08.76

Opis patentowy opublikowano: 15.01.1979

Int. Cl.². C07D 471/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczpospolitej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Gruppo Lepetit S.p.A.,
Mediolan (Włochy)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazoizochinoliny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazoizochinoliny o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R oznacza niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkenyloksylową, alkinyloksylową, grupę cyklopropyloksylową, cyklobutyloksylową, cyklopentyloksylową, cykloheksyloksylową, hydroksylową, benzyloksylową, sulfamylową, cyjanową, trójfluorometylową lub nitrową, albo atom fluoru, chloru, bromu lub jodu, R_1 oznacza atom wodoru, fluoro, chloru lub bromu, niższą grupę alkoksylową, albo razem z grupą R oznacza grupę metylenodwuoksy, a R_2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową i ich nietoksycznych, dopuszczalnych farmaceutycznie soli addycyjnych z kwasami.

Otrzymane związki działają przeciwreprodukcyjnie, a zwłaszcza wykazują znaczną aktywność przeciw płodności po implantacji.

W opisie i zastrzeżeniach określenia „niższa grupa alkilowa” występujące indywidualnie lub jako część większej grupy oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą 1–5 atomów węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, III-rzęd.-butylowa, pentylova lub neopentylova.

Określenie „niższa grupa alkoksylowa” oznacza grupę o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą 1–5 atomów węgla, taką jak grupa metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, izopropoksylowa, izobutoksylowa, III-rzęd.-butoksylowa, pentyloksylowa, izoamylowa, 2-metylobutoksylowa lub zeopentyloksylowa.

Określenie „niższa grupa alkenyloksylowa” oznacza grupę o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą 3–5 atomów węgla, taką jak grupa aliloksylowa, 2-butenyloksylowa, 1-metylo-2-propenyloksylowa, 1,1-dwumetylo-2-propenyloksylowa, 3-metylo-2-butenyloksy, 2-pentenyloksylowa, 3-pentenyloksylowa lub 4-pentenyloksylowa.

Określenie „niższa grupa alkinyloksylowa” oznacza grupę o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierającą 3–5 atomów węgla, taką jak grupa propargiloksylowa, 2-butylnyloksylowa, 3-metylo-2-butylnyloksylowa, 2-pentylnyloksylowa, 3-metylo-2-butylnyloksylowa, 2-pentyloksylowa, 3-pentylnyloksylowa lub 4-pentyloksylowa.

Nietoksyczne, dopuszczalne farmaceutycznie sole addycyjne związków o wzorze 1 posiadają ten sam stopień aktywności co wolne zasady, z których łatwo otrzymuje się sole działając kwasem na odpowiednią zasadę. Reprezentatywnymi solami są sole kwasów mineralnych, takie np. jak chlorowodorki, bromowodorki, siarczany, fosforany itp. oraz sole kwasów organicznych, takie jak bursztyniany, benzoesany, octany, p-toluenosulfoniany, benzenosulfoniany, maleiniany, winiany, metanosulfoniany, cykloheksylosulfoniany itp.

Jeżeli we wzorze 1 A oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$, to numeracja atomów podstawowego układu heterocyklicznego jest taka jaką przedstawiono wzorem 2, a nazwa brzmi imidazo [2,1 - a] izochinolona.

Jeżeli we wzorze 1 A oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, to numeracja atomów jest taka sama jak w poprzednim przypadku, a nazwa zmienia się tylko o tyle, że przed nazwą pierścienia stawia się określenia: 5,6-dwuwodoro-.

Korzystne są te spośród związków o wzorze 1, w których A oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, a R znajduje się w pozycji 3 lub 4 pierścienia fenyłowego.

Najkorzystniejsze są te związki o wzorze 1, w których A oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R znajduje się w pozycji 3 lub 4 pierścienia fenyłowego i oznacza niższą grupę alkoksylową, alkenyloksylową, alkinyloksylową, grupę cyklopropyloksylową, cyklobutyloksylową, cyklopentyloksylową, cykloheksyloksylową, hydroksylową, benzyloksylową atom fluoru chloru lub bromu, a R_1 oznacza atom wodoru.

Ogólnie biorąc sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazoizochinoliny o wzorze 1, w którym A oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$, a R, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie polega na poddaniu reakcji aminy heterocyklicznej o wzorze 3, w którym A oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$ z halogenkiem fenacylu o wzorze 4, w którym symbol halo oznacza atom chloru lub bromu, a R, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się w zasadzie według schematu podanego przez F. Kröhnke i in. W Chem. Ber. 95, 1128/1962 w odniesieniu do wytwarzania 2-fenyl imidazo [2,1 - a] izochinoliny. Stosownie do tego sposób polega na kontaktowaniu 1-aminoizochinoliny z halogenkiem fenacylu o wzorze 4, w którym symbol halo oznacza atom chloru lub bromu, a R, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, przy zachowaniu w przybliżeniu równomolowego stosunku reagentów, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny, korzystnie w obecności aprotycznego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak np. chlorowane niższe węglowodory, dioksan, czterowodorofuran, benzen lub toluen. Otrzymany w ten sposób produkt to chlorowcowodorek imidazoizochinoliny o wzorze 1, w którym A oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$. Odpowiednią wolną zasadę można łatwo otrzymać przez działanie na wytworzony związek wodnym roztworem zasady, np. rozcieńczonym roztworem alkalicznym, roztworem węglanów lub wodorotlenku amonowego.

Uwodornienie otrzymanych w ten sposób imidazoizocholin w obecności katalizatora uwadarniania, takiego jak np. Pd osadzony na węglu prowadzi do otrzymania odpowiednich 5,6-dwuwodoroimidazo [2,1 - a] izocholin, czyli związków o wzorze 1, w których A oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Jeżeli w poprzednio opisany sposób otrzyma się związek o wzorze 1, w którym R oznacza grupę benzyloksylową, to grupę tę można przekształcić na drodze hydrogenolizy w grupę hydroksylową. Alternatywnie pochodną hydroksylową można otrzymać z odpowiednich pochodnych zawierających niższe grupy alkoksylowe przez odalkilowanie, które prowadzi się ogrzewając związek alkoksylowy do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną z HBr w kwasie octowym.

W celu wykazania że związki otrzymane sposobem według wynalazku są bardziej skuteczne od związków znanych przeprowadzono następujące próby. Próby, przeprowadzono z wymienionymi niżej związkami w laboratoriach badawczych Oddziału Endokrynologii firmy Gruppo Lepetit S.p.A., wyraźnie wykazały ich działanie przeciwireprodukcyjne.

Do badań używano samic złotego chomika syryjskiego o ciężarze 100–130 g. Zwierzęta były pokrywane, przy czym jako dowód pokrycia traktowano obecność nasienia w pochwie. Dzień w którym wykryto obecność nasienia w pochwie uznawano za pierwszy dzień ciąży, gdyż jak zaobserwowano w laboratorium, w którym prowadzono badania, a także w innych laboratoriach, ciąża występowała u 90–100% pokrytych zwierząt, u których stwierdzono obecność nasienia w pochwie.

Ciążę potwierdzano później podczas sekcji na podstawie obecności płodu lub punktów implantacji w macicy. Nawet w przypadku gdy zwierzę poroni płód, jako dowód, że zwierzę było w ciąży pozostają blizny po implantacji. Badane związki rozpuszczone lub zawieszone w oleju sezamowym podawano podskórnie w dawkach dziennych 10 mg/kg w ciągu 5 dni począwszy od czwartego dnia ciąży (4–8 dzień).

W 14 dniu ciąży dokonywano sekcji zwierząt i badano macicę w celu znalezienia dowodów ciąży (punkty implantacji, resorpcji płodowe lub żywe płody), krwotoku oraz dowodu nieprawidłowości macicy, łożyska i płodów. Związek uznawano za aktywny, jeśli u zwierząt którym policzono badany związek następuje obniżenie liczby żywych płodów co najmniej 60%, a obecność punktów implantacji dowodzi, że zwierzę było w ciąży.

W reprezentatywnych doświadczeniach stwierdzono, że według podanych kryteriów wykazują aktywność następujące związki otrzymane sposobem według wynalazku.

2-(4-metoksyfenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(2-metoksyfenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-(3-metoksyfenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-(p-tolilo)imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-(p-chlorofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-(p-bromofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(4-fluorofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(2-chlorofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(3-chlorofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(3,4-dwuchlorofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(4-nitrofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(3-etoksyfenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(3-propoksyfenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(3-allyloksyfenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(3-hydroksyfenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(4-metoksyfenylo)-5,6-dwuwodoroimidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(p-tolilo)-5,6-dwuwodoroimidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(2-metoksyfenylo)-5,6-dwuwodoroimidazo[2,1-a]izochinolina
 2-(3-metoksyfenylo)-5,6-dwuwodoroimidazo[2,1-a]izochinolina.

Związki, które powodowały 100% nieobecności żywych płodów u zwierząt przy minimalnej toksyczności poddawano dokładniejszym badaniom dla ustalenia zależności dawki od aktywności i toksyczności. Dla związków tych określano wartość ED_{50} to jest dawkę powodującą nieobecność żywych płodów u 50% chomików poddanych działaniu badanych związków. Określono także wartość ED_{50} dla 2-fenylimidazo[2,1-a]izochinoliny, opisaną przez Kronnke i innych, Berl. 95, 1128, 1962.

Otrzymane wyniki podano w tablicy 1.

Tablica 1

Związek	ED_{50} mg/kg przy podawaniu podskórnym
2-(p-chlorofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina	0,04
2-(p-bromofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina	0,05
2-(p-fluorofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina	0,1
2-fenylimidazo[2,1-a]izochinolina	0,25

Trzy pierwsze związki z powyższej tablicy są związkami otrzymanymi sposobem według wynalazku odpowiednio w przykładach V, VI i IX.

Te same kryteria i warunki stosowano w badaniach prowadzonych na szczurach, z tą różnicą, że zwierzętom (samice szczurów, Sprayne — Dawley o ciężarze 200—230 g) podawano podskórną dawkę od 6—10 dnia ciąży w dawce ochronnej 20 mg/kg a sekcji dokonywano w 16-tym dniu ciąży. W tablicy 2 podano wartości ED_{50} związków otrzymanych sposobem według wynalazku w VI i IX oraz 2-fenylimidazo[2,1-a]izochinoliny, opisaną przez Kohnke i innych w podanej niżej publikacji.

Tablica 2

Związek	ED_{50} mg/kg przy podawaniu podskórnym
2-(p-chlorofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina	2,0
2-(p-bromofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina	1,5
2-(p-fluorofenylo)imidazo[2,1-a]izochinolina	2,4
2-fenylimidazo[2,1-a]izochinolina	3,0

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują bardzo interesujące działanie przeciwireprodukcyjne po spółkowaniu i implantacji, jeżeli podawane są podskórnie lub doustnie zwierzętom laboratoryjnym, takim jak szczury, chomiki, psy i małpy. Ponadto wywoływaniu poronienia przez związki otrzymane sposobem według wynalazku nie towarzyszy żaden inny skutek biologiczny związany zazwyczaj ze stosowaniem substancji hormonalnych. Tak więc, znaleziono całkowicie nowe podejście do zagadnienia regulacji, płodności, polegające na stosowaniu związku niehormonalnego podskórnie lub doustnie raz lub kilka razy w miesiącu w przypadku „chybionego okresu”, albo w celu doprowadzenia do zakończenia bardziej zaawansowanej ciąży.

Reprezentatywne doświadczenia zmierzające do określenia działania przeciw płodności prowadzono na samicach złotego chomika syryjskiego o wadze 100–130 g. Zwierzęta były pokrywane, przy czym jako dowód pokrycia traktowano obecność nasienia w pochwie. Dzień, w którym wykryto obecność nasienia w pochwie uważany był za pierwszy dzień ciąży, gdyż jak zaobserwowano w laboratorium, w którym prowadzono badania, jak również w innych laboratoriach ciąża występowała u 90–100% zwierząt posiadających nasienia w pochwie. Ciążę potwierdzano później podczas sekcji na podstawie obecności płodu lub punktów implantacji w macicy. Nawet w przypadku gdy zwierzę poroni płód, jako dowód że zwierzę było w ciąży pozostają blizny po implantacji.

Badane związki rozpuszczano lub zawieszano w oleju sezamowym i podawano podskórnie w dawkach 10 mg/kg dzień w ciągu 5 dni, począwszy od 4 dnia ciąży (4–8 dzień). W 14 dniu ciąży dokonywano sekcji i badano macicę w celu znalezienia dowodów ciąży, takich jak punkty implantacji, resorpcje płodowe lub żywe płody, krwotoku oraz dowodu nieprawidłowości macicy, łożyska lub płodu. Związek uważano za aktywny, jeżeli u badanych zwierząt następuje obniżenie liczby żywych płodów w co najmniej 60%, a badanie punktów implantacji dowodzi, że zwierzę było przed tym w ciąży. Zgodnie z podanymi kryteriami stwierdzono doświadczalnie, że związki otrzymane według przykładów I–VI, IX, XI–XX są aktywne. Następnie związki te badano z punktu widzenia zależności między dawką aktywną a toksyczną i innego działania biologicznego. Związki, które wykazywały 100% skuteczność, czyli powodujące 100% nieobecność żywych płodów u zwierząt przy minimalnej toksyczności badano dokładniej.

W następującej tabelicy 3 zestawiono typowe efekty podawania kilku związków przeciwdziałających płodności, które wykazują dużą skuteczność. Litera p oznacza podawanie podskórne, a litera d oznacza podawanie doustne.

Tabela 3

Związek	Dawka mg/kg dzień	Nr chomika	% zwierząt u których nastąpiło poronienie
2-/4-chlorofenylo/imidazo	0,25 p	12	100
[2,1-a]izochinolina	0,125 p	6	100
	0,062 p	15	93,3
	0,031 p	10	30
	0,016 p	10	0
	20 d	4	100
	5 d	10	80
	2,5 d	6	0
2-/4-bromofenylo/imidazo	0,25 p	11	100
[2,1-a]izochinolina	0,125 p	6	100
	0,062 p	15	73,3
	0,031 p	10	10
	20 d	4	100
	5 d	10	60
	2,5 d	6	0
2-/4-fluorofenylo/imidazo	1 p	6	100
[2,1-a]izochinolina	0,1 p	11	63,6
	0,05 p	5	0
Nośnik	—	21	0
			zawierały 95% żywych płodów

Te kryteria i warunki stosowano w badaniach prowadzonych z samicami szczurów Sprague Dawely o wadze 200 – 230 g, z tym wyjątkiem, że lek podawano od 6-go – 10-go dnia ciąży w dawce 20 mg/kg dzień podskórnie, a sekcji dokonywano w 16-ym dniu ciąży.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można podawać różnymi drogami, np. doustnie, podskórnie, domięśniowo lub dożylnie.

Do podawania doustnego substancji przygotowuje się w formie tabletek, proszków do dyspergowania, kapsułek, syropów i roztworów.

Tabletki mogą zawierać składnik aktywny zmieszany ze zwykłym dopuszczalnym farmaceutycznie dodatkiem np. obojętnym rozcieńczalnikiem, takim jak węglan sodu, laktoza i talk, środkiem granulującym i spulchniającym, takim na przykład jak skrobia, kwas alginowy i karboksymetyloceluloza sodowa, środkiem wiążącym, takim jak skrobia, żelatyna, guma arabska i poliwinylpirolidon i środkiem sklejającym, takim jak stearynian magnezu, kwas stearynowy i talk.

Syropy i roztwory przygotowuje się w znany sposób. Preparaty te poza związkiem aktywnym mogą zawierać środki suspendujące, takie jak np. metylceluloza, hydroksyetylocelulozy, tragakanta i alginian sodu, środki zwilżające, takie jak np. lecytyna, stearyniany polioksyetyleny i jednooleinian sorbitanu polioksyetyleny i zwykle stosowane środki konserwujące, słodzące i buforujące.

Kapsułki lub tabletki mogą zawierać sam składnik aktywny albo zmieszany ze stałym obojętnym rozcieńczalnikiem takim, np. jak węglan wapnia, fosforan wapnia i kaolin.

Do podawania dożylnego lub domięśniowego związek aktywny włącza się w formę do iniekcji, która może zawierać odpowiednie środki dyspergujące lub zwilżające i suspendujące lub buforujące, takie same lub podobne do wymienionych poprzednio. Jako podłoże można stosować olej sezamowy, alkohol benzylowy, benzoetan benzylu, olej z orzechów i ich mieszaniny, jeżeli stosowane związki są trudno rozpuszczalne w środowisku wodnym.

Dawka składnika aktywnego stosowana w celu ograniczenia reprodukcji może zmieniać się w zależności od stosowanego związku, gatunku zwierzęcia, któremu podaje się preparat i czas leczenia. Ogólnie biorąc otrzymuje się dobre wyniki przy podawaniu zwierzętom w ciągu 1–5 dni związku o wzorze I w dawce 0,05 mg/kg – 25 mg/kg.

P r z y k ł a d I. 2-/4-Metoksyfenilo/-imidazo-[2,1-a]izochinolina.

Do roztworu 10,1 g 1-aminoizochinoliny w 10 ml CHCl_3 dodaje się roztwór 16,35 g ω -bromo-p-metoksyacetofenolu w 30 ml CHCl_3 i po 15 minutach odparowuje się chloroform w temperaturze pokojowej, a pozostałość ogrzewa się przez następne 15 minut do temperatury 100°C pod obniżonym ciśnieniem. Po ochłodzeniu otrzymane ciało stałe rozpuszcza się w 400 ml gorącego metanolu, a otrzymany roztwór wylewa się do 500 ml eteru etylowego ochłodzonego lodem. Wytrącony osad (22,57 g) jest bromowodorkiem tytułowego związku o temperaturze topnienia $254\text{--}255^\circ\text{C}$ (z rozkładem).

6 g otrzymanego bromowodorku dodaje się do 80 ml wodorotlenku amonu w obecności 250 ml dwuchlorometanu. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy siarczanem sodu, a następnie odparowuje się do sucha. Pozostałość krystalizuje się z etanolu i otrzymuje się 4,41 g tytułowego związku o temperaturze topnienia $177\text{--}179^\circ\text{C}$.

P r z y k ł a d y II–XVI. Postępując zasadniczo w sposób podany w przykładzie I i stosując fenylalkanony zawierające odpowiednie podstawniki w pierścieniu fenylowym otrzymuje się następujące związki:

II 2-/2-metoksyfenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $157\text{--}158^\circ\text{C}$.

III 2-/3-metoksyfenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $100\text{--}101^\circ\text{C}$

IV 2-/p-tolio/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $161\text{--}163^\circ\text{C}$

V 2-/p-chlorofenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $193\text{--}194^\circ\text{C}$

VI 2-/p-bromofenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $205\text{--}206^\circ\text{C}$

VII 2-/2,5-dwumetoksyfenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $154\text{--}155^\circ\text{C}$

VIII 3-metylo-2-fenylimidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $177\text{--}178^\circ\text{C}$.

IX 2-/4-fluorofenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $162\text{--}164^\circ\text{C}$

X 2-/2-chlorofenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $121\text{--}123^\circ\text{C}$

XI 2-/3-chlorofenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $150\text{--}151^\circ\text{C}$

XII 2-3,4-dwuchlorofenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $160\text{--}161^\circ\text{C}$

XIII 2-/4-nitrofenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $245\text{--}246^\circ\text{C}$

XIV 2-/3-etoksyfenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $102\text{--}103^\circ\text{C}$

XV 2-/3-propoksyfenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $65\text{--}67^\circ\text{C}$

XVI 2-/3-alkiloksyfenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia $83\text{--}85^\circ\text{C}$.

Według tego sposobu można również otrzymać następujące związki:

2-/3-fluorofenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,

2-/3-bromofenilo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,

2-4-jodofenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/3-cyklopentyloksyfenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/3-propargiloksyfenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/3,4-dwubromofenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/3-pentyloksyfenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/3-trójkfluorometylofenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 3-metylo-2/4-chlorofenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 3-metylo-2/4-bromofenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/3-butoksyfenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina 2-/3-cyjanofenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/4-cyjanofenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/3-sulfamylfenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/4-sulfamylfenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/4-sulfamylfenylo/-imidazo[2,1-a]izochinoliny,
 2-/3,4-metylenodwuoksyfenylo/-imidazo[2,1-a]izochinolina.

Przykład XVII. 2-/4-Metoksyfenylo/-5,6-dwuodoroimidazo[2,1-a]izochinolina.

Do autoklawu o pojemności 1 litra wprowadza się 7,1 g 2-/4-metoksyfenylo/-imidazo[2,1-a]izochinoliny, 210 ml etanolu, 150 ml kwasu octowego i 0,55 g 10% palladu osadzonego na węglu. Po przepłukaniu i napełnieniu autoklawu wodorem uwadarnia się mieszaninę w temperaturze 90°C pod ciśnieniem 10 atmosfer w ciągu 3 godzin. Po absorpcji i obniżeniu się ciśnienia wodoru do 1,5 atmosfer autoklaw chłodzi się i przewietrza. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 200 ml CHCl_3 i odsąca się katalizator, a roztwór odparowuje się do sucha. Stałą pozostałość przeprowadza się w zawiesinę w 10% roztworze wodorotlenku amonu, a następnie ekstrahuje się dwuchlorometanem i suszy siarczanem sodu. Rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość krystalizuje się z etanolu i otrzymuje się 4,55 g tytułowego związku o temperaturze topnienia 179–181°C.

Przykład XVIII–XXII. Prowadząc uwodornienie odpowiednich imidazo[2,1-a]izochinolin w sposób opisany w przykładzie XVII otrzymuje się następujące związki 5,6-dwuodoro:

XVIII 2-/p-tolilo/-5,6-dwuodoro-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia 143–145°C.

XIX 2-/2-metoksyfenylo/-5,6-dwuodoro-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia 158–161°C.

XX 2-/3-metoksyfenylo/-5,6-dwuodoro-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia 92–94°C.

XXI 2-/2,5-dwumetoksyfenylo/-5,6-dwuodoro-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia 126–128°C.

XXII 3-metylo-2-fenylo-5,6-dwuodoro-imidazo[2,1-a]izochinolina o temperaturze topnienia 163–164°C.

Oto inne związki, które można otrzymać opisany poprzednio sposobem:

2-/3-hydroksyfenylo/-5,6-dwuodoro-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/3-etoksyfenylo/-5,6-dwuodoro-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/3-propoksyfenylo/-5,6-dwuodoroimidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/3-butoksyfenylo/-5,6-dwuodoro-imidazo[2,1-a]izochinolina,
 2-/3,4-metylenodwuoksyfenylo/-5,6-dwuodoro-imidazo[2,1-a]izochinolina.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazoizochinoliny o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R oznacza niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkenyloksylową, alkinyloksylową, grupę cyklopropyloksylową, cyklobutyloksylową, cyklopentyloksylową, cykloheksyloksylową, hydroksylową, benzyloksylową, sulfamylową, cyjanową, trójkfluorometylową lub nitrową, albo atom fluoru, chloru, bromu lub jodu, R_1 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, niższą grupę alkoksylową albo razem z grupą R oznacza grupę metylenodwuoksy, a R_2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową i ich nietoksycznych, dopuszczalnych farmaceutycznie soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że 1-aminoizocholinę kontaktuje się z halogenkiem fenacylu o wzorze 4, w którym symbol halo oznacza atom chloru lub bromu, a R, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, przy czym otrzymuje się chlorowcowodorek związku o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}=\text{CH}-$, a następnie otrzymany związek przekształca

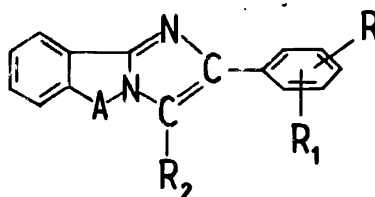
się działaniem wodnego roztworu zasady w odpowiednią wolną zasadę i ewentualnie uwadarnia się nasycony związek o wzorze 1 w obecności katalizatora uwadarniania do związku o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że kontaktuje się reagenty w stosunku równomolowym.

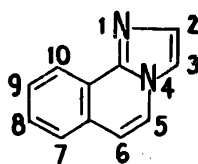
3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reagenty kontaktuje się w obecności aprotycznego rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reagenty kontaktuje się w obecności aprotycznego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak chlorowany niższy węglowodór, dioksan, czterowodorofuran, benzen lub toluen.

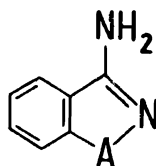
5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że uwodornienie prowadzi się w temperaturze $80-100^{\circ}\text{C}$, pod ciśnieniem 8–15 atm w obecności Pd osadzonego na węglu.



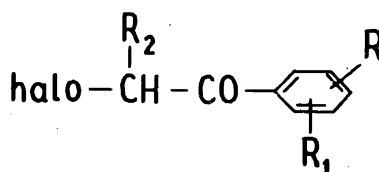
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4