



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8601053**

Nederland.

⑲ NL

- ⑤4 **Imidazochinolinen met antithrombogene en cardiotonische eigenschappen.**
- ⑤1 Int.Cl⁴.: C07D 471/04, A61K 31/47.
- ⑦1 Aanvrager: Bristol-Myers Company te New York, New York, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. Th.A.H.J. Smulders c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8601053.
- ②2 Ingediend 24 april 1986.
- ③2 Voorrang vanaf 25 april 1985, 26 februari 1986.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 726869 , 832212 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 17 november 1986.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Imidazochinolinen met antithrombogene en
cardiotonische eigenschappen.

De uitvinding heeft in het algemeen betrekking op hetero-
cyclische koolstofverbindingen met geneeskrachtige en biologisch
effectieve eigenschappen, alsmede op hun bereiding en toepassing.
De uitvinding heeft in het bijzonder betrekking op een reeks van
5 nieuwe 1,3-dihydro-2H-imidazo [4,5-b] chinolin-2-on derivaten, die
fosfodiesterase-inhibitoren, bloedplaatjes-antiaggregatoren en
cardiotonische middelen zijn.

De volgende literatuur geeft een beeld van de betrekkelijk
weinig 1,3-dihydro-2H-imidazo [4,5-b] chinolin-2-onen, die deel
10 uitmaken van de stand van de techniek.

In Bull. Intern. Acad. Polanaise, 1930A, 432-438 (Chem.Abs., 25,
5400) wordt de ongesubstitueerde verbinding 1,3-dihydro-2H-imidazo
[4,5-b] -chinolin-2-on met de op het formuleblad afgebeelde
formule 1 beschreven.

15 Uit Roczniki Chem., 1951, 25, 46-52 (Chem.Abs., 1953, 47,
4885f) is de synthese bekend van 1,3-derivaten met formule 2 waarin
 $R^1 = \text{Br}, \text{NO}_2 \text{ of } \text{NH}_2$ en $R^2 = \text{H of Br}$.

In J. Org. Chem., 1977, 42, 2212-2219 wordt de 3,7,9-trigesub-
stitueerde verbinding met formule 3 beschreven.

20 Uit Chem. Ber., 1956, 89, 2684-2687 is de synthese bekend van
het 1,3-difenylderivaat met formule 4.

In de genoemde publikaties wordt geen melding gemaakt van enige
farmacologische bruikbaarheid van de daarin beschreven 1,3-dihydro-
2H-imidazo [4,5-b] chinolin-2-on verbindingen.

25 Van de heterocyclische verbinding tetrahydroimidazo [2,1-b]
chinozolin-2-on met formule 5 werden diverse derivaten bestudeerd
wegens hun plaatjes inhibiterende en cardiotonische eigenschappen.
Zo is bijvoorbeeld uit het Amerikaanse octrooischrift 3.932.407 een
reeks van verbindingen van deze klasse bekend die bruikbaar zijn
30 als bloedplaatjes-antiaggregatieve en/of antihypertensieve en/of
bronchodilatatoire middelen. Anagrelide met formule 6, een vertegenwoor-
diger van deze reeks die bijzondere voorkeur verdient, werd uitvoe-
rig bestudeerd, zoals bijvoorbeeld blijkt uit J.S. Fleming et al,

New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs, Raven Press, blz. 277-294, New York (1983).

5 In het Amerikaanse octrooischrift 4.256.748 wordt een reeks van verbindingen met formule 7 beschreven als inhibitoren van de aggregatie van bloedplaatjes en dragers van cardiotonische activiteit. Representatief voor deze verbindingen zijn RO 14-2525 ($R^4=CH_3$, $R^3=H$, $R^2=6-CH_3$, $R^1=7-Br$) en RO 13-6438 ($R^4=CH_3$, $R^3=H$, $R^2=6-CH_3$, $R^1=H$).

10 In haar ruimste omvang heeft de uitvinding betrekking op een nieuwe reeks van 1,3-dihydro-2H-imidazo-[4,5-b]chinolin-2-onen met waardevolle farmacologische eigenschappen, waardoor deze verbindingen bijzonder geschikt zijn als cardiotonische middelen en/of inhibitors van fosfodiesterase en bloedplaatjesaggregatie in zoogdieren. De formules 8 en 19 op het formuleblad tonen de verbindingen volgens de uitvinding en het gebruikte ringnummeringssysteem.

15 In formule 8 is R_1 halogeen, laag alkyl, of laag alkoxy, R_2 waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy en R_3 waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy. In een andere uitvoeringsvorm heeft de uitvinding betrekking op farmaceutisch aanvaardbare composities, die

20 een verbinding met formule 8 of 19 in combinatie met ten minste een farmaceutisch aanvaardbaar excipiëns bevatten. Een verdere belichaming van de uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het inhibiteren van fosfodiesterase en bloedplaatjesaggregatie in een zoogdier door toediening van een therapeutisch effectieve hoeveelheid

25 van een verbinding met formule 8 of formule 19 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan aan een zoogdier, dat een dergelijke behandeling nodig heeft. In een andere belichaming heeft de uitvinding betrekking op een werkwijze voor het verhogen van de hart-inotrope activiteit door toediening van een therapeutisch effectieve

30 hoeveelheid van een verbinding met formule 8 of formule 19 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan aan een zoogdier dat een dergelijke behandeling nodig heeft.

De verbindingen volgens de uitvinding zijn verbindingen met formule 1, waarin R_1 halogeen, laag alkyl, laag alkoxy,

35 R_2 waterstof, halogeen, laag alkyl, laag alkoxy en R_3 waterstof, halogeen, laag alkyl, laag alkoxy voorstellen, en de farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

Onder "halogeen" wordt verstaan fluor, jodium en bij voorkeur broom of chloor; met "laag alkyl" wordt bedoeld een vertakte of onvertakte verzadigde koolwaterstofketen met 1-4 koolstofatomen, bijvoorbeeld methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tertiair butyl en dergelijke. Evenzo worden met "laag alkoxy" ethers met 1-4 koolstofatomen bedoeld, zoals methoxy, ethoxy, isopropoxy, tertiair butoxy, en dergelijke.

Volgens de uitvinding worden de verbindingen met formule 8, waarin R_1 , R_2 en R_3 de genoemde betekenis hebben, verkregen door reductie van een gesubstitueerd hydantoin met formule 9, waarin a en b waterstof voorstellen of tezamen een covalente binding vormen, en R_1 , R_2 en R_3 de reeds genoemde betekenis hebben, zo nodig gevolgd door behandeling van het gereduceerde materiaal met een oxydatiemiddel, zoals jodium.

De reductie van het hydantoin met formule 9 kan op conventionele chemische of katalytische wijze geschieden. Zo kan het hydantoin met formule 9 chemisch worden gereduceerd door behandeling met waterstofjodide en rode fosfor, zoals beschreven in het hierboven geciteerde Bull.Intern.Acad.Polonaise. Katalytische hydrogenering verdient de bijzondere voorkeur en wordt uitgevoerd met een overgangsmetaalkatalysator, bij voorkeur palladium-op-koolstof, in een geschikt inert oplosmiddel, zoals dimethylformamide. De reductie geschiedt bij kamertemperatuur. Wanneer de opname van waterstof voltooid is wordt het reactiemengsel verwarmd en gefiltreerd of desgewenst gedurende 1-4 uur verhit op ongeveer 100°C en dan gefiltreerd. In sommige gevallen bestaat het residu, verkregen door concentratie van het filtraat, overwegend uit het gewenste produkt met formule 8, dat gevormd is door ringsluiting en aromatisering tot het gecondenseerde chinolineringsstelsel. In andere gevallen, bestaat het residu hoofdzakelijk uit ongecycliseerde aminohydantoin met formule 9A (waarin a en b, R_1 , R_2 , R_3 de genoemde betekenis hebben), afkomstig van de reductie van het nitrohydantoin met formule 9 of het 4,5-dihydrochinoline tussenprodukt met formule 9B (waarin R_1 , R_2 en R_3 de genoemde betekenis hebben). In andere gevallen bestaat het residu hoofdzakelijk uit een mengsel van tussenprodukten met de formule 9A en 9B met het

gewenste produkt met formule 8. Het is mogelijk dat de omzetting van een nitro-hydantoïne met formule 9 in het produkt met formule 8 geschiedt door reductie van de nitrogroep tot het amine met formule 9A (waarin a en b waterstof zijn). Ringsluiting volgt of verloopt tegelijkertijd tot het produkt met formule 8 of het 1,3,9,9a-tetrahydrochinoline tussenprodukt met formule 9B, dat door dehydrogenering wordt gearomatiseerd. In die gevallen, waarin de reactie onvolledig is, wordt het residu behandeld met een oxydatiemiddel, zoals jodium in een oplosmiddel, bijvoorbeeld methanol of dimethylformamide en dergelijke bij refluxtemperatuur. Onder deze omstandigheden komt de ringsluiting van een amine met formule 9A tot het produkt met formule 8 of de oxydatie van het tetrahydrochinoline tussenprodukt met formule 9B tot het produkt met formule 8 tot stand. De verbindingen met de formules 9A en 9B worden geacht deel uit te maken van de uitvinding. Wanneer jodium wordt gebruikt wordt het produkt met formule 8 geïsoleerd in de vorm van een base door het reactiemengsel achtereenvolgens te behandelen met waterig natriumthiosulfaat en alkali-metaalcarbonaat, zoals natriumcarbonaat. De omzetting van de base in een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditief zout geschiedt op conventionele wijze.

De farmaceutisch aanvaardbare zure additiefzouten volgens de uitvinding zijn zulke, waarin het anion niet significant bijdraagt aan de toxiciteit of farmacologische activiteit van het zout, en zijn als zodanig de farmacologische equivalenten van de basen met formule 8 en formule 9. Voor medische toepassingen verdienen zij in het algemeen de voorkeur. In sommige gevallen hebben zij fysische eigenschappen, waardoor zij beter geschikt zijn voor farmaceutische formuleringsdoeleinden, zoals oplosbaarheid, afwezigheid van hygroscopiciteit, samendrukbaarheid met betrekking tot tabletvorming en verenigbaarheid met andere bestanddelen, waarmee de actieve stof kan worden toegepast voor farmaceutische doeleinden. Zoals reeds vermeld worden de zouten op conventionele wijze bereid, bijvoorbeeld door behandeling van een base met formule 8 of formule 9 met het gekozen zuur, bij voorkeur in oplossing. Zij kunnen ook worden verkregen door metathese of behandeling met een ionenuitwisselende hars onder omstandigheden, waarin het anion van een zout van de verbinding met formule 8 wordt vervangen door een ander anion onder omstandigheden

die afscheiding van de gewenste species toelaten , bijvoorbeeld door precipitatie uit de oplossing of door extractie in een oplosmiddel, of door elutie uit of retentie aan een ionenuitwisselende hars. Farmaceutisch aanvaardbare zuren voor de vorming van zouten van de verbinding met formule 8 zijn bijvoorbeeld waterstofchloride, waterstofbromide, waterstofjodide, citreenzuur, azijnzuur, propionzuur, benzoëzuur, amandelzuur, zwavelzuur, fosforzuur, salpeterzuur, mucienzuur, isethionzuur, methaansulfonzuur, ethaansulfonzuur, p-tolueensulfonzuur, palmitinezuur, heptaanzuur en dergelijke.

De hydantoinen met formule 9, waarin a en b waterstof voorstellen, kunnen worden bereid op de in J. Chem. Soc. 2994-3007 (1960) beschreven wijze, die op het formuleblad in reactieschema A is weergegeven.

In reactieschema A stelt X in het tussenprodukt met formule 10 een geschikte verlatende groep voor, zoals mesylaet, tosylaat, fosfaat, sulfaat en halogeen, bij voorkeur chloor of broom. Dergelijke verbindingen zijn in de handel verkrijgbaar of kunnen op bekende wijze worden bereid. Zo kan bijvoorbeeld het tussenprodukt 2,3-dimethyl-6-nitrobenzylchloride op conventionele wijze volgens reactieschema B worden bereid uit 2,3-dimethyl-6-nitroaniline.

De 2,3-dimethyl-6-nitrobenzylalcohol voorloper van het benzylchloride met formule 10A kan vlot worden veresterd ter vorming van tussenprodukten met formule 10A, zoals het mesylaet, tosylaat, fosfaat, sulfaat en dergelijke. In trap 1 van reactieschema A wordt benzyl-X uitgangsmateriaal met formule 10, bijvoorbeeld ortho-nitro- R_1, R_2, R_3 -gesubstitueerd benzylchloride, gecondenseerd met diethylaceetamidomabonaat in een inert oplosmiddel, zoals ethanol, methanol, n-propanol, acetonitrile, dimethylformamide, in tegenwoordigheid van een geschikte alkalimetaalbase, zoals natriumethoxyde, natriumhydroxyde, natriumcarbonaat en dergelijke, bij temperaturen van 50-150°C onder vorming van het diethyl-alfa-aceetamido-2-nitrobenzylmalonaat tussenprodukt met formule 11. De duur van de reactie kan enigszins variëren afhankelijk van het gekozen oplosmiddel, alkalimetaalzout en temperatuur. Indien natriumethoxyde in ethanol wordt gebruikt, wordt de reactie bij reflux-temperatuur uitgevoerd gedurende 1-24 uur. In trap 2 worden de

fenylalaninen met formule 12 verkregen door refluxen van de benzylmalonaatesters met formule 11 in een sterk zuur, zoals 50%'s waterstofchloride. In trap 3 wordt het fenylalanine met formule 12 bij ongeveer 100°C behandeld met kaliumcyanaat en wordt het mengsel
5 aangezuurd onder vorming van het aminocarbonylfenylalanine tussenprodukt met formule 13. In trap 4 wordt het tussenprodukt met formule 13 gecycliseerd tot het gesubstitueerde hydantoïne met formule 9, waarin a en b waterstof voorstellen. De cyclisering tot het hydantoïne-tussenprodukt geschiedt onder zure omstandigheden, bij-
10 voorbeeld met 50%'s waterstofchloride bij 100°C of door refluxen in ethanol met waterstofchloride.

Hydantoinen met formule 9 (waarin a en b waterstof voorstellen) kunnen ook worden verkregen volgens de methode, weergegeven in reactieschema C.

15 Hierbij wordt het natriumzout van ethylhydantoïne-5-carboxylaate gealkyleerd met een tussenprodukt met formule 10, waarna het gealkyleerde tussenprodukt hydrolytisch wordt gedecarboxyleerd. In trap 1 wordt het tussenprodukt met formule 10 in een inert oplosmiddel tot reactie gebracht met ethylnatriumhydantoïne-5-carboxylaate met formule 14. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen
20 zijn methanol, ethanol, propanol, isopropanol en dergelijke, terwijl ook andere oplosmiddelen, die algemeen in alkyleringsreacties worden gebruikt, zoals acetonitrile, dimethylformamide en dergelijke, kunnen worden gebruikt. Hoewel het natriumzout van de hydantoïneester de voor-
25 keur verdient, kunnen ook andere sterke alkalizouten, zoals kalium- en lithiumzout worden gebruikt. De omzetting van het hydantoïne-5-carboxylaate met formule 15 in het hydantoïne met formule 9 geschiedt onder conventionele hydrolyse- en decarboxyleringsomstandigheden, zoals verwarming van het hydantoïne met formule 15 met 50% waterstof-
30 chloride.

De hydantoinen met formule 9 waarin a en b tezamen een covalente binding vormen, kunnen worden bereid op de in Monatsheften, 1961, 92, 352-360 (Chem. Abs. 1962, 56, 394b) beschreven wijze, zoals weergegeven in reactieschema D. Hierbij wordt een gesubstitueerd benzaldehyde met formule 16 in tegenwoordigheid van gesmolten natrium-

35

acetaat in azijnzuuranhydride bij verhoogde temperatuur (bijvoorbeeld 100-160°C gecondenseerd met hydantoïne met formule 17. Hydrolyse van het in de trap 1 verkregen N-acetyl tussenprodukt met formule 18 geschiedt op conventionele wijze met een alkalimetaalhydroxyde, zoals natriumhydroxyde, onder vorming van het benzylidene hydantoïne met formule 9, waarin A en B samen een covalente binding vormen.

Zoals reeds vermeld hebben de verbindingen met formule 8 en de farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan farmacologische eigenschappen, die deze verbindingen bijzonder bruikbaar doen zijn als fosfodiesterase-inhibitoren, bloedplaatjes-antiaggregatoren en/of cardiotonische middelen. Wat de laatstgenoemde middelen betreft versterken de verbindingen volgens de uitvinding op selectieve wijze de myocardiale contractiekracht, waardoor de hartventricels bloed in de periferie pompen. De onderhavige verbindingen zijn derhalve bruikbaar voor de curatieve of profylactische behandeling van hartkwalen, zoals myocardiale gebreken, waarin een toename in positieve inotrope activiteit gewenst is. Bij voorkeur te gebruiken verbindingen verhogen de contractiekracht zonder de hartsnelheid te zeer te verhogen.

Bloedplaatjesaggregatie wordt beschouwd als een onderdeel van een complex fysiologisch mechanisme voor de vorming van een thrombus in het vasculaire systeem. Thromboembolische verschijnselen, d.w.z. de vorming van thrombi doen zich voor bij hemostase en een aantal ziekte-toestanden in zoogdieren, waaronder thrombophlebitis, phlebotrombose, cerebrale thrombose, coronair thrombose en netvliesvatthrombose. Een toegenomen neiging tot plaatjesaggregatie wordt waargenomen na een baring, na chirurgische ingrepen, zoals het maken van een coronaire slagader bypass, orgaantransplantatie, angioplasty, prosthethische hartklepimplantaties om maar enige te noemen, en bij ischaemische hartziekte, atherosclerose, multipelsclerose, intracraniale tumoren, thromboembolisme en hyperlipemia (zie J. Atherosclerosis Research, 8, 1968) 721). De verbindingen volgens de uitvinding, die antithrombogene (bloedplaatjesaggregatie inhibiterende) en fosfodiesterase inhibiterende eigenschappen vertonen, zijn derhalve nuttig voor het voorkomen of behandelen van toestanden,

gepaard gaande met plaatjesaggregatie en thrombose zoals hierboven genoemd. Als literatuur betreffende de profylactische en therapeutische activiteit van fosfordiesterase inhibiterende verbindingen kunnen worden genoemd: S.M. Amer. "Cyclic Nucleotides as Targets For Drug Design", Advances in Drug Research, Vol.12, 1977, Academic Press, London, blz. 1-38, J. Pharm. Sci. blz. 1556-1567 (1972); J. Pharm. Sci., 64, blz. 1-37 (1975) en D.N. Harris, e.a., Enzyme Inhibitors As Drugs, McMillan & Co, Editie M. Sandler, blz. 127-146, (1980). De onderhavige verbindingen worden geacht antimetastatisch potentieel te bezitten gezien hun plaatjesaggregatie-inhibiterende eigenschappen.

De farmacologische eigenschappen van de onderhavige verbindingen kunnen worden gedemonstreerd door conventionele biologische proeven in vitro en in vivo, zoals de volgende.

In vitro inhibitering van plaatjesaggregatie

Gebruik werd gemaakt van de aggregometermethode van Born(1), gemodificeerd door Mustard, e.a. (2), voor de bepaling van de in vitro activiteit van de diverse verbindingen voor wat het inhibiteren van door adenosinedifosfaat (ADP) en collageen geïnduceerde plaatjesaggregatie betreft. Plaatjesrijk plasma (PRP) werd door centrifugeren afgescheiden uit gecitreed (3,8%) konijnbloed. Voor het induceren van aggregatie werd ADP in een eindconcentratie van 0,5 mcg/ml of 0,05 ml van een volgens de door Evans e.a. (3) bereide collageensuspensie gebruikt. De te beproeven verbindingen werden opgelost in dimethylsulfoxyde (DMSO), zodanig dat toevoeging van 5 mcl aan het plaatjesrijke plasma de gewenste proefconcentratie zou opleveren. Er werden controleproeven gedaan en vergeleken met de aggregatie, geïnduceerd in plaatjesrijk plasma dat verschillende concentraties van de proefverbindingen bevatte. Er werden dosis/reactiecurven gemaakt en er werden Effectieve Concentratie (EC_{50}) waarden berekend. In deze proef was de EC_{50} -waarde voor dipyridamol, een klinisch bruikbaar antithrombotisch middel, meer dan 512 mcg/ml vs. ADP en 245 mcg/ml versus collageen. Tabel A bevat de resultaten voor verschillende verbindingen met formule 8 en formule 19.

(1) G.V.R. Born, J. Physiol., London, 162 67P (1962)

(2) J.F. Mustard e.a., J. Lab. Clin. Med., 64 548 (1964).

(3) G. Evans e.a., J. Exp. Med., 128 877 (1968).

0301033

Inhibitering van plaatjesaggregatie na orale toediening

Deze proef werd oorspronkelijk beschreven door Fleming e.a. in Arch.Int. Pharmacodyn. Ther. 199, 164 (1972). De proef wordt in wezen als volgt uitgevoerd.

5 Op de hierboven beschreven wijze wordt aggregometrie in vitro
-uitgevoerd op plaatjesrijke plasma monsters, verkregen uit ratten die
hetzij de te beproeven verbinding, hetzij de drager toegediend hebben
gekregen. In alle gevallen wordt de activiteit bepaald 2 uur nadat
het middel oraal is toegediend als een suspensie in 0,9% water
10 plus enige druppels Tween 20. De activiteit van het middel wordt aan-
gegeven als ED₅₀ (de dosis die nodig is om de geïnduceerde aggregatie
voor 50% te inhibiteren (berekend uit de resultaten verkregen met
groepen van 10 dieren, behandeld met diverse doses van proefverbindingen
in vergelijking met afzonderlijke controlegroepen.

15 In deze proef bedraagt de ED₅₀ van dipyridamol meer dan 100
mg/kg en van anagrelide 4,9 mg/kg. De resultaten zijn vermeld in
Tabel A.

Inhibitering van cyclische AMP fosfodiesterase

20 Deze proef wordt uitgevoerd op de wijze zoals beschreven door
Thompson e.a. in Methods in Enzymology, 38, 205-212 (1974). Met
tritium gemerkt cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP) wordt geïncubeerd
met een fosfodiesterase (PDE) enzyme, verkregen uit menselijke
bloedplaatjes, dat in kweekbuisjes een gedeelte van het cAMP omzet in
25 5'AMP. Deze reactie wordt beeindigd door onderdompeling van de buisjes
in een kokend water bad, waarna zij op ijs worden geplaatst en aan
elk buisje een hoeveelheid slangegif wordt toegevoegd, dat tijdens een
tweede incubatie het 5'AMP omzet in adenosine. Een ionenuitwisselende
hars wordt toegevoegd om het resterende cyclische AMP te binden.
30 De buisjes worden gecentrifugeerd om de hars te doen bezinken, waarna
een gedeelte van de heldere bovenstaande vloeistof (die radioactief
adenosine bevat) in een vloeistofscintillatieteller wordt geteld.

De cAMP fosfodiesterase inhibiterende activiteit van een proefverbinding
wordt bepaald door pre-incubatie van het PDE-enzymepreparaat met
35 de proefverbinding. Er worden dosis reactiecurven gemaakt en de

activiteit van de proefverbinding wordt opgegeven als de molaire concentratie van de proefverbinding, die 50% van de PDE activiteit inhibeert (IC_{50}). Bij deze proef is de IC_{50} waarde van milrinone, een bekend inotroop middel, 2×10^{-7} M. Tabel A bevat de resultaten.

5 In vitro inotrope activiteit

De proef is een modificatie van de proef beschreven door Anderson in Drug Development Research, 3, 443.457 (1983). Bij deze proef worden guinese biggetjes opgeofferd door onthoofdingen waarna het hart snel wordt blootgelegd. De linker boezems worden uit de dieren verwijderd en in weefselbaden geplaatst, waarin zij elektrisch worden geprikkeld. Na een aanvankelijke evenwichtsinstelling worden de boezems behandeld met propranolol in een concentratie van 10^{-5} M, waardoor hun natuurlijke contractiekracht wordt verminderd, maar tevens hun gevoeligheid voor de positieve inotrope effecten van fosfodiesterase-inhibitors wordt vergroot. Het vermogen van de proefverbindingen om de contractiekracht van de boezem te vergroten, wordt bepaald. Dosis/reactiegrafieken van de proefverbindingen worden gemaakt en opgegeven als een percentage van de propranolol controlewaarde. Desgewenst kan de chronotrope reactie van rechterboezems, die spontaan kloppen, eveneens worden bepaald. De resultaten zijn vermeld in tabel B.

20 In vivo inotrope activiteit

Deze proef wordt in fretten als volgt uitgevoerd:

Uitgehongerde onder narcose gebrachte fretten worden voorzien van instrumenten voor het bestuderen van hemodynamische parameters en van rechter ventriculaire contractiekracht met behulp van een Walton-Brodie open spanningsmeetboog. De proefverbindingen worden intraduodenaal toegediend als oplossingen in DMSO (1 ml of minder) en de effecten op de myocardiale contractiekracht en andere parameters worden gedurende 60 minuten na de toediening waargenomen. Veranderingen in de contractiekracht als reactie op de behandeling met een proefverbinding worden uitgedrukt als percentageverandering van de waarde voor de toediening.

Bij deze proef veroorzaakt milrinone een toename in RVCF van 52% bij 3 mg/kg. De resultaten zijn vermeld in tabel B.

TABEL A

Inhibitering van plaatjes aggregatie
en cAMP fosfodiesterase

5	Voor- beeld ^a	Plaatjes inhibitering In vitro - konijn PRP EC ₅₀ (µg/ml)		Ex Vivo vs. ADP ED ₅₀ (mg/kg)	cAMP fosfodiesterase/ menselijke plaatjes IC ₅₀ (M)
		vs. ADP	vs. collageen		
10	I	0,8	0,2	12,6	3 x 10 ⁻⁷
	II	0,75	0,08	18,9	3 x 10 ⁻⁷
	III	0,08	0,03	13,3	3 x 10 ⁻⁹
	IV	0,18	0,06	12,2	5 x 10 ⁻⁸
	V	0,4	0,125	14,9	5 x 10 ⁻⁸
	VI	0,5	0,1	18,3	3 x 10 ⁻⁸
	VII	0,1	0,03	3,2	1,5 x 10 ⁻⁹
15	VIII	0,6	0,3	6,8	5 x 10 ⁻⁸
	IX	0,15	0,1	8,4	1 x 10 ⁻⁷
	X	0,1	0,1	7,3	4 x 10 ⁻⁸
	XI	0,11	0,09	32	2 x 10 ⁻⁸
	XII	0,04	0,02	5	2 x 10 ⁻⁸
	XIII	0,13	0,08		6 x 10 ⁻⁹
	XIV	0,96	0,94	10 ^b	5 x 10 ⁻⁹
20	XXII	0,3	0,2		1 x 10 ⁻⁷
	XXIII	0,15	0,1	8,2	8 x 10 ⁻⁹
	XXIV	0,25	0,13		2 x 10 ⁻⁶
	XXV	0,4	0,7	> 10	3 x 10 ⁻⁷
	XXVI	10	10		7 x 10 ⁻⁶
	XXVII	7	7		3 x 10 ⁻⁶
	XXVIII	4	3		2 x 10 ⁻⁶
25	XXIX	7	3		1 x 10 ⁻⁶
	XX-3	0,05	0,03		1 x 10 ⁻⁷
	XXXV	0,1	0,4	> 10	3 x 10 ⁻⁸
	XXXVI	20	12		9 x 11 ⁻⁶

a. Voor identificatie van de verbinding raadpleeg het voorbeeld.

b. 33% inhibitie.

TABEL B
Inotrope activiteit

	Voorbeeld ^a	In Vitro hartboezem proefdier ^b	In Vivo - fret % RVCF verandering 3 mg/kg, i.d. ^c
5	I	++	-6 ± 6
	II	+	25 ± 3 ^d
	III	++++	27 ± 2
	IV	++	-8 ± 2
	V	+	2 ± 2
10	VI	0	-12 ± 2 ^f
	VII	++++	24 ± 2
	VIII	0	18 ± 13
	IX	+	17 ± 9
	X	0	21 ± 3 ^g
15	XI	0	6
	XII	++	11 ± 4
	XX-3		15 ± 4 ^h

a. Voor identificatie van de verbinding raadpleeg het voorbeeld.

20 b. Activiteit - toename in contractiekracht

0 - niet significant bij 10^{-4} M

+ - 50% toename bij 10^{-4} tot 10^{-5} M

++ - 50% toename bij 10^{-5} tot 10^{-6} M

+++ - 50% toename bij 10^{-6} tot 10^{-7} M

25 ++++ - 50% toename bij minder dan 10^{-7} M

c. Gemiddelde ± standaard fout wanneer het aantal (n) groter is dan 1.

d. 8 ± 6 bij 10 mg/kg.

e. 2 bij 10 mg/kg

f. 12 ± 12 bij 10 mg/kg

30 g. 14 ± 8 bij 10 mg/kg

h. 30 ± 5 bij 0,3 mg/kg

Zoals reeds vermeld heeft de uitvinding in een van haar belichamingen betrekking op een therapeutische methode voor het inhibiteren van fosfodiesterase en bloedplaatjesaggregatie in een zoogdier door toediening van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule 8 of formule 19 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan aan een zoogdier, dat een dergelijke behandeling nodig heeft. In een andere belichaming heeft de uitvinding betrekking op een therapeutische methode voor het verhogen van de hartinotrope activiteit door toediening aan een warmbloedig dier, waaronder de mens, dat een dergelijke behandeling nodig heeft, van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule 8 of formule 19, bij voorkeur een der volgende verbindingen:

- 7-fluor-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
- 8-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
- 15 1,3-dihydro-7,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
- 1,3-dihydro-8-chloor-7-methyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
- 8-methyl-1,3,9,9a-tetrahydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on

De doses die voor de onderhavige therapeutische methode wordt toegepast zal variëren met de toedieningsvorm, de gekozen verbinding, het te behandelen subject en het verlangde effect. Geschikte effectieve doses voor dieren variëren van 0,5-30 mg/kg lichaamsgewicht oraal en van 0,05-10 mg/kg lichaamsgewicht parenteraal (in het algemeen gekarakteriseerd als subcutane, intramusculaire en intraveneuze injectie). De effectieve doseereenheid voor de mens zal gelegen zijn tussen 0,1 en 30 mg, bij voorkeur tussen 0,5 en 20 mg, een tot drie malen per dag toegediend. Volgens de conventionele klinische praktijk kan de effectieve dosis worden bepaald door toediening van een verbinding met formule 8 in een dosis die aanmerkelijk kleiner is dan de veronderstelde actieve dosis, gevolgd door vergroting van de dosis met kleine beetjes totdat het gewenste effect is bereikt.

Voor de uitvoering van de onderhavige therapeutische methoden wordt het actieve bestanddeel met formule 8 of formule 19 of het farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezout daarvan, bij voorkeur toegediend in combinatie met een farmaceutisch aanvaardbare drager; zulke composities maken deel uit van de uitvinding. Geschikte doseer-

vormen voor oraal gebruik zijn tabletten, disperseerbare poeders, granules, capsules, siropen en elixers. Voorbeelden van parenterale vormen zijn oplossingen, suspensies, dispersies, emulsies, en dergelijke. De composities voor oraal gebruik kunnen een of meer conventionele hulpstoffen bevatten, zoals zoetmiddelen, smaakstoffen, kleurstoffen en conserveringsmiddelen, ter verkrijging van een compositie van passende farmaceutische elegace. Tabletten kunnen de actieve stof in combinatie met conventionele farmaceutisch aanvaardbare excipientia bevatten, zoals inerte verdunningsmiddelen, bijvoorbeeld calciumcarbonaat, natriumcarbonaat, lactose en talk, granulerings- en desintegratiemiddelen, zoals zetmeel en alginezuur, bindmiddelen, zoals zetmeel, gelatine en acaciagom en smeermiddelen, zoals magnesiumstearaat, stearinezuur en talk. De tabletten kunnen desgewenst voorzien zijn van een bekleding ter vertraging van de desintegratie en absorptie in het maag-darmkanaal, waardoor een lange werkingsduur wordt verkregen. Evenzo kunnen suspensies, siropen en elixers een combinatie bevatten van de actieve stof met elk van de conventionele excipientia, gebruikt voor de bereiding van dergelijke composities, zoals suspendeermiddelen, bijvoorbeeld methylcellulose, tragacanth en natriumalginaat, bevochtigingsmiddelen, bijvoorbeeld lecithine, polyoxyethyleen-stearaat, en conserveringsmiddelen, zoals ethyl-p-hydroxybenzoeaat. Capsules kunnen alleen de actieve stof of een combinatie daarvan met een inert vast verdunningsmiddel, zoals calciumcarbonaat, calciumfosfaat en kaolien, bevatten. De injecteerbare composities worden op bekende wijze samengesteld en kunnen geschikte disperseer- of bevochtigingsmiddelen en suspendeermiddelen bevatten.

De volgende voorbeelden dienen ter illustratie en mogen niet worden opgevat als beperking van de uitvinding, daar binnen het kader van de uitvinding vele variaties mogelijk zijn. Alle temperaturen zijn opgegeven in °C en de smeltpunten, bepaald met een Thomas Hoover capillaire inrichting zijn niet gecorrigeerd. Bij het opgeven van Nucleaire Magnetische Resonantie (NMR) spectrale gegevens met tetramethylsilaan als interne referentie en chemische verschuivingswaarden in delen per miljoen zijn conventionele afkortingen toegepast.

35 Voorbeeld I

8-chloor-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on met formule 20.

5-[(2-chloor-6-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion

(2 g, 7,4 mmol) in dimethylformamide (40 ml) werd onder een druk van 4,2 kg/cm² in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool (0,2 g) gehydrogeneerd totdat geen waterstof meer werd opgenomen. Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur op een stoombad verhit, gefiltreerd door een laag infusoriënaarde en in vacuo geconcentreerd, waarbij een vaste stof werd verkregen. Kristallisatie in methanol gaf gehydrateerd 8-chloor-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on (1,20 g, 56%), smeltpunt > 360°C.

Anal. Berekend voor C₁₀H₆ClN₃O·0,1H₂O: C 52,24; H 2,82; N 18,98; Cl, 16,01; H₂O, 0,81.

Gevonden: C 54,18; H 2,93; N 18,93; Cl 15,76; H₂O, 0,75.

NMR (DMSO-d₆): 7,44 tot 7,65 (2,m); 7,69 (1,s); 7,80 (1,dd, 3Hz, 6Hz); 11,18 (1,bs); 11,70 (1,bs).

Voorbeeld II

15 7-fluor-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on met formule 21

5-[(5-fluor-2-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion

(6 g, 23 mmol) in dimethylformamide (120 ml) werd onder een druk van 4,2 kg/cm² in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool (0,6 g) gehydrogeneerd totdat geen waterstof meer werd opgenomen. Het reactiemengsel werd 2,5 uur op een stoombad verhit, gefiltreerd door een laag infusoriënaarde en in vacuo geconcentreerd, waarbij een vaste stof werd verkregen, die in kokende methanol (750 ml) werd gesuspenderd. Na 18 uur werd het hete mengsel gefiltreerd en werd het oplosmiddel verdampt onder achterlating van een vaste stof, die werd opgelost in kokende methanol (500 ml) waarna jodium (2,0 g, 7,9 mmol) in twee gelijke porties werd toegevoegd. Na 15 minuten werd het oplosmiddel verdampt, en werd het residu behandeld met een oplossing van natriumthiosulfaat (10 g) in water (100 ml) en natriumcarbonaat (5 g) in water (50 ml). Een zandkleurige vaste stof (2,80 g) werd afgefiltreerd en opgelost in dimethylsulfoxyde (30 ml). Door toevoeging van dichloormethaan precipiteerde 7-fluor-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on als een hydraat-dichloormethaansolvaat-dimethylsulfoxyde solvaat (2,18 g, 45%), smeltpunt > 360°C.

Anal. Berekend voor $C_6H_6FN_3O \cdot 0,2H_2O \cdot 0,05CH_2Cl_2 \cdot 0,05C_2H_6OS$:

C, 56,72; H, 3,19; N, 19,55; H_2O , 1,68.

Gevonden: C 57,01; H, 3,09; N, 19,24; H_2O , 1,66.

NMR ($DMSO-d_6$): 2,60 (bs, CH_3SCH_2); 5,74 (s, CH_2CH_2); 7,20-7,95 (4,m); 11,30 (2,bs).

5 Voorbeeld III

8-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 22

5-[(2-methyl-6-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion

(5 g, 20 mmol) in dimethylformamide (200 ml) werd onder een druk van
10 4,2 kg/cm² in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool (0,5 g)
gehydrogeneerd totdat geen waterstof meer werd opgenomen. Het reactiemeng-
sel werd 2 uur op een stoombad verhit, gefiltreerd door een laag infusoriënaard en
ingedampt. De resterende vaste stof werd gesuspenderd in kokende methanol,
waarna in de loop van 10 minuten jodium (4 g, 15 mmol) in vier gelijke por-
15 ties werd toegevoegd. Het mengsel werd 10 minuten onder terugvloei-
koeling gekookt en vervolgens in vacuo geconcentreerd, waarna het residu
werd behandeld met een oplossing van natriumthiosulfaat (45 g) in water
(150 ml) en een oplossing van natriumcarbonaat (15 g) in water (150 ml).
De onoplosbare vaste stof (4,75 g) werd afgefiltreerd en opgelost in
20 10% waterstofchloride in methanol. Door toevoeging van ether precipiteer-
de 8-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on als hydro-
chloridehydraat (3,38 g, 71%), smeltpunt 350-355°C (onder ontleding).

Anal. Berekend voor $C_{11}H_9N_3O \cdot HCl \cdot 0,35H_2O$:

C, 54,60; H, 4,46; N, 17,37; Cl, 14,61; H_2O , 2,61. Gevonden:

25 C, 54,30; H, 4,15; N, 17,49; Cl, 14,54; H_2O , 0,38.

NMR ($DMSO-d_6$): 2,62 (3,s); 7,35 (1,d, 8Hz); 7,54

(1,d, 8Hz); 7,80 (1,s); 7,83 (1,d, 8Hz); 9,72 (1,bs); 11,70

(1,bs).

Voorbeeld IV

30 7-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 23

5-[(5-methyl-2-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion (5 g,
20 mmol) in dimethylformamide (200 ml) werd onder een druk van 4,2 kg/cm²
in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool (0,5 g) gehydrogeneerd

3361033

totdat geen waterstof meer werd opgenomen. Het reactiemengsel werd 2 uur op een stoombad verhit, gefiltreerd door infusoriënaarde en in vacuo geconcentreerd. De achterblijvende vaste stof werd behandeld met kokende methanol (300 ml) waarna in de loop van 10 minuten jodium (4 g, 15 mmol) in 2 gelijke porties werd toegevoegd. Het mengsel werd nog 25 minuten onder terugvloeiakoeling gekookt, waarna het oplosmiddel werd verdampt en het residu werd behandeld met een oplossing van natriumthiosulfaat (17 g) in water (170 ml) en met een oplossing van natriumcarbonaat (10 g) in water (100 ml). Een lichtbruine vaste stof werd afgefiltreerd (4,09 g) en opgelost in 10% waterstofchloride in methanol. Door toevoeging van ether precipiteerde 7-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on als hydrochloridehydraat (3,60 g, 74%), smeltpunt $> 360^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$: C, 54,81; H, 4,43; N, 17,43; Cl, 14,71; H_2O , 2,24. Gevonden: C, 55,15; H, 4,56; N, 17,16; Cl, 14,03; H_2O , 0,69.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2,45 (3,s); 7,44 (1,d, 8Hz); 7,75 (2,s); 7,90 (1,d, 8Hz); 11,00 (1,bs); 11,62 (1,bs).

Voorbeeld V

7-chloor-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 24

5-[(5-chloor-2-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion (3 g, 11,1 mmol) in dimethylformamide (60 ml) werd onder een druk van $4,2 \text{ kg/cm}^2$ in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool (0,3 g) gehydrogeneerd totdat geen waterstof meer werd opgenomen. Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur op een stoombad verhit, gefiltreerd over infusoriënaarde en geconcentreerd tot ongeveer 10 ml. Door toevoeging van dichloormethaan werd gehydrateerd 7-chloor-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on (1,22 g, 50%), smeltpunt $> 360^{\circ}\text{C}$, verkregen.

Anal. Berekend voor $C_{10}H_6ClN_3O \cdot 0.1H_2O$: C, 54,24;
H, 2,82; N, 18,98; Cl, 16,01; H_2O , 0,81. Gevonden: C, 54,36;
H, 2,83; N, 18,88; Cl, 15,29; H_2O , 0.52.

NMR (DMSO- d_6): 7,46 (1,dd, 2Hz, 9Hz); 7,59 (1,s)
5 7,79 (1,d, 9Hz); 7,99 (1,d, 2Hz); 11,10 (1,bs); 11,50
(1,bs).

Voorbeeld VI

1,3-dihydro-6,7-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 25

10 Een oplossing van 5-[(4,5-dimethyl-2-nitrofenyl)-methyl]-2,4-
imidazolidinedion (3 g, 11,4 mmol) in dimethylformamide (100 ml)
werd gehydrogeneerd in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool
(0,3 g) totdat geen waterstof meer werd opgenomen. Het reactiemengsel werd
3 uur op een stoombad verhit alvorens over infusoriënaarde te worden
15 gefiltreerd. Verdamping van het oplosmiddel leverde een olie, die werd op-
gelost in kokende methanol (150 ml) waarna de oplossing in de loop
van 15 minuten werd behandeld met jodium (2 g, 7,5 mmol) in twee ge-
lijke porties. Na nog 15 minuten koken onder terugvloei-cooling werd
het oplosmiddel verdampt en werd een oplossing van natriumcarbonaat
20 (9 g) en natriumthiosulfaat (9 g) in water (180 ml) toegevoegd.
Een lichtgele vaste stof werd afgefiltreerd en opgelost in 10%
waterstofchloride in methanol. Het oplosmiddel werd verdampt en het
residu gekristalliseerd in methanol, waarbij 1,3-dihydro-6,7-dimethyl-
2H-imidazo[4,5-b]chinolin-on als hydrochloridehydraat werd verkregen (1,04
25 g, 47%), smeltpunt $> 360^\circ C$.

Anal. Berekenen voor $C_{12}H_{11}N_3O \cdot HCl \cdot 0,15H_2O$:
C, 57,10; H, 4,91; N, 16,65; H_2O , 1,07. Gevonden: C, 57,04;
H, 5,01; N, 16,57; H_2O , 1,02.

NMR (DMSO- d_6): 2,36 (3,s); 2,39 (3,s); 7,70
30 (3,s).

Voorbeeld VII

1,3-dihydro-7,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 26

(a) 1,3-dihydro-7,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on-

hydrochloride.

5-[(2,3-dimethyl-6-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidine-
dion (2,15 g, 8,2 mmol) in dimethylformamide (30 ml) werd onder een
druk van $3,85 \text{ kg/cm}^2$ in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool
5 kool (0,2 g) gehydrogeneerd. Na 4 uur werd 10% palladium op houtskool
(0,2 g) toegevoegd en werd de hydrogenering voortgezet. Na 18 uur
werd het reactiemengsel 1,5 uur verhit op een stoombad, afgekoeld, gefiltreerd over infusoriënaarde en ingedampt. De achterblijvende vaste
stof werd gesuspenderd in kokende methanol (100 ml) en behandeld met
10 jodium (1 g). Na 30 minuten werd het reactiemengsel geconcentreerd
tot ongeveer 30 ml, waarna een oplossing van natriumthiosulfaat (10 g)
en natriumcarbonaat (10 g) in water (100 ml) werd toegevoegd. Een bruine
vaste stof werd afgefiltreerd, gewassen met water en methanol en behandeld met 10% waterstofchloride in methanol. De onoplos-
15 bare bruine vaste stof werd gesuspenderd in kokende methanol en gefiltreerd, waarbij 1,3-dihydro-7,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
als hydrochloridehydraat werd verkregen (1,0 g, 49%), smeltpunt $> 360^\circ\text{C}$.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 56,90;
H, 4,93; N, 16,59; H_2O , 1,42. Gevonden: C, 57,01; H, 4,89;
20 N, 16,33; H_2O , 1,07.

NMR ($\text{DMSO}-d_6/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): 2,41 (3,s); 2,52 (3,s);
7,59 (2,AB kwartet, 9Hz); 7,89 (1,s); 11/50 (3,bs).

(b) 1,3-dihydro-7,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on hydraat.

5-[(2,3-dimethyl-6-nitrofenyl)-methyl]-2,4-imidazolidine
25 (40,18 g, 0,15 mol) in dimethylformamide (500 ml) werd onder een druk
van $4,2 \text{ kg/cm}^2$ in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool (6 g)
gehydrogeneerd. Na 66 uur werd het mengsel verdund met dimethylformamide
(300 ml), verwarmd om enig geprecipiteerd materiaal op te lossen,
behandeld met houtskool, gefiltreerd over infusoriënaarde en geconcen-
30 treerd. Het achterblijvende materiaal werd gesuspenderd in kokende
methanol (2 liter), waarna in de loop van 30 minuten jodium (38,7 g,
0,15 mol) portiegewijze werd toegevoegd. Het mengsel werd nog 10 minuten

onder terugvloeiokoeling gekookt en vervolgens tot ongeveer 400 ml ingedampt, waarna een oplossing van natriumthiosulfaat (60 g) en natriumcarbonaat (60 g) in water (600 ml) werd toegevoegd. Het precipitaat werd verzameld, gewassen met water en methanol en vervolgens aangewreven met water (500 ml). De aangewreven vaste stof werd verzameld, gesuspendeerd in kokende methanol (200 ml), gekoeld en gefiltreerd, waarbij gehydrateerd 1,3-dihydro-7,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on werd verkregen (29,44 g, 88%), smeltpunt $> 310^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 66,47; H, 5,30; N, 19,38; H_2O , 1,66. Gevonden: C, 66,14; H, 5,12; N, 19,32; H_2O , 1,0.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2,41 (3,s); 2,49 (3,s); 7,45 (2,AB kwartet, 9Hz); 7,62 (1,s); 10,90 (1,s); 11,30 (1,bs).

Voorbeeld VIII

15 1,3-dihydro-7-chloor-6-methyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 27

5-[(5-chloor-4-methyl-2-nitrofenyl)methyl]2,4-imidazolidinedion (2 g, 7 mmol) in dimethylformamide (30 ml) werd onder een druk van $3,85 \text{ kg/cm}^2$ in tegenwoordigheid van 5% platina op kool (0,4 g) gehydrogeneerd totdat geen waterstof meer werd opgenomen. Het mengsel werd 2 uur op een stoombad verhit en vervolgens in vacuo geconcentreerd, waarna het residu werd behandeld met hete (90°C) dimethylsulfoxyde. Filtratie over infusoriënaarde en verdamping van het oplosmiddel leverden een vaste stof, die met ether werd gewassen en in kokende methanol werd gesuspendeerd. Filtratie gaf 1,3-dihydro-7-chloor-6-methyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on (1,40 g, 84%), smeltpunt $> 360^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$: C, 56,55; H, 3,45; N, 17,98; Cl, 15,17. Gevonden: C, 56,34; H, 3,42; N, 17,71; Cl, 14,83.

30 NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2,45 (3,s); 7,55 (1,s); 7,72 (1,s); 7,98 (1,s).

Voorbeeld IX

1,3-dihydro-8-methoxy-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 28

35 Deze verbinding werd op analoge wijze als beschreven in voorbeeld VII(b) bereid uit 5-[(2-methoxy-6-nitrofenyl)methyl]-2,4-imida-

zolidinedion. De gewenste verbinding werd verkregen als een hydraat (91%), smeltpunt $> 300^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 60,13; H, 4,36; N, 19,13; H_2O , 2,05. Gevonden: C, 59,85; H, 4,12; N, 18,78; H_2O , 1,26.

NMR (DMSO-d_6): 3,97 (3,s); 6,88 (1,dd, 4Hz, 5Hz); 7,35-7,50 (2,m); 7,71 (1,s); 10,98 (1,bs); 11,45 (1,bs).

Voorbeeld X

1,3-dihydro-8-chloor-7-methyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on

10 met formule 29

Deze verbinding werd op analoge wijze als beschreven in voorbeeld II bereid uit 5-[(2-chloor-3-methyl-6-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion. De gewenste verbinding werd verkregen als hydraat (55%), smeltpunt $> 360^{\circ}\text{C}$.

15 Anal. Berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 55,69; H, 3,57; N, 17,71; H_2O , 1,52. Gevonden: C, 54,61; H, 3,47; N, 17,11; H_2O , 1,43.

NMR (DMSO-d_6): 2,50 (3,s); 7,57 (2,AB kwartet 8Hz); 7,69 (1,s); 11,10 (1,bs); 11,60 (1,bs)

20 Voorbeeld XI

7-chloor-1,3-dihydro-6,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on

met formule 30

25 Deze verbinding werd op analoge wijze als beschreven in voorbeeld VIII bereid uit 5-[(2,4-dimethyl-3-chloor-6-nitro)methyl]-2,4-imidazolidinedion. De gewenste verbinding werd verkregen in een opbrengst van 70%; smeltpunt $> 300^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$: C, 58,19; H, 4,07; N, 16,97. Gevonden: C, 57,92; H, 4,10; N, 17,03.

NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): 2,73 (3,s); 2,93 (3,s); 7,84 (1,s); 8,90 (1,s).

30

Voorbeeld XII

7-methoxy-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]-chinolin-2-on

met formule 31

Een oplossing van 5-[(2-nitro-5-methoxyfenyl)-methyleen]-2,,4-imidazolidinedion (4,5 g, 17 mmol) in dimethylformamide (120 ml) werd onder een druk van 4,2 kg/cm² in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool (0,45 g) gehydrogeneerd. Na 42 uur werd het mengsel gefiltreerd over infusoriënaarde, waarna het oplosmiddel werd verdampt onder achterlating van een bruine vaste stof. Een mengsel van dit materiaal en methanol (150 ml) werd tot terugvloei temperatuur verhit waarna jodium (3,65 g, 14 mmol) in de loop van 15 minuten portiege wijze werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd 45 minuten onder terugvloeikoeling gekookt, daarna afgekoeld en vervolgens geconcentreerd tot 20 ml, waarna een oplossing van natriumthiosulfaat (10 g) en natriumcarbonaat (10 g) in water (200 ml) werd toegevoegd. Het precipitaat werd afgefiltreerd, gesuspenseerd in heet (80°C) water (200 ml) en gefiltreerd. Herkristallisatie in waterige dimethylformamide leverde 7-methoxy-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on (1,61 g, 43%), smeltpunt > 360°C.

Anal. Berekend voor C₁₁H₉N₃O₂: C, 61,39; H, 4,22; N, 19,53. Gevonden: C, 61,21; H, 4,27; N, 19,53.

NMR (DMSO-d₆): 3,79 (3,s); 7,10 (1,dd, 3Hz, 9Hz); 7,28 (1,d, 3Hz); 7,48 (1,s); 7,65 (1,d, 9Hz); 10,90 (1,bs); 11,32 (1,bs).

Voorbeeld XIII

1,3-dihydro-6,7-dimethoxy-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 32

Deze verbinding werd op analoge wijze als beschreven in voorbeeld VII(b) bereid uit 5-[(4,5-dimethoxy-2-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion. De gewenste verbinding werd verkregen in de vorm van een wit poeder (34%), smeltpunt > 320°C.

Anal. Berekend voor C₁₂H₁₁N₃O₃: C, 58,77; H, 4,52; N, 17,13. Gevonden: C, 58,38; H, 4,55; N, 17,09.

NMR (DMSO-d₆): 3,88 (6,s); 7,20 (1,s); 7,30 (1,s); 7,49 (1,s); 10,50 tot 11,50 (2,bs).

91 100 55

Voorbeeld XIV

7-broom-1,3-dihydro-6,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 33

Deze verbinding werd op analoge wijze als beschreven in
5 voorbeeld V bereid uit 5-[(2,4-dimethyl-3-broom-6-nitro)methyl]-2,4-imidazolidinedion. De gewenste verbinding werd verkregen in een opbrengst van 74%, smeltpunt $> 300^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$: C, 49,34; H, 3,45; N, 14,38. Gevonden / C, 49,27; H, 3,50; N, 14,42.

10 NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): 2,76 (3,s); 2,98 (3,s); 7,81 (1,s); 8,90 (1,s).

Voorbeeld XV

Verdere verbindingen met formule 8 worden verkregen door reductie van het geschikt gesubstitueerde hydantoïne met formule 9
15 op analoge wijze als beschreven in de vorige voorbeelden.

	<u>Voorbeeld</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	XV-1	5-CH ₃	H	H
	XV-2	5-CH ₃ O	H	H
	XV-3	5-Cl	H	H
20	XV-4	7-n-C ₄ H ₇ O	H	H
	XV-5	7-(CH ₃) ₃ CO	H	H
	XV-6	7-(CH ₃) ₂ CHO	H	H
	XV-7	7-C ₂ H ₅ O	H	H
	XV-8	5-CH ₃	7-CH ₃	H
25	XV-9	5-CH ₃	8-CH ₃	H

Voorbeeld XVI

Bereiding van hydantoïne-tussenprodukten met formule 9, waarin a en b waterstof voorstellen, volgens reactieschema A.

30 (a) 5-[(2,3-dimethyl-6-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion met formule 34, waarin R₁ = H en R₂ = R₃ = CH₃.

Trap 1. Diethyl 2-(acetylamino)-2-[(2,3-dimethyl-6-nitro-fenyl)methyl]propaandioaat.

Natrium (3,38 g, 0,15 gramatoom) werd opgelost in ethanol (600 ml) en aan de oplossing werd diethylaceetamidomalonaaat (29,04 g, 0,13 mol) in één portie toegevoegd. Het mengsel werd 10 minuten geroerd, waarna een oplossing van 2,3-dimethyl-6-nitrobenzylchloride (26,70 g, 0,13 mol) in ethanol (30 ml) werd toegevoegd. Het mengsel werd 4 uur onder terugvloeiokoeling gekookt, vervolgens 12 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna in vacuo geconcentreerd. Het residu werd met water verdund en geëxtraheerd met dichloormethaan. De samengevoegde extracten werden boven natriumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel werd verdampt onder achterlating van een viskeuze olie, die door een prop silicagel van 15,2 x 3,8 cm werd gefiltreerd onder toepassing van diethylether als elueermiddel. Na verwijdering van het oplosmiddel werd het residu opgelost in dichloormethaan; verdunning met hexaan gaf de gewenste verbinding (28,9 g, 56%). Vervolgens werd een tweede hoeveelheid (2,3 g, 4%) verzameld, smeltpunt 112-113°C. De spectraalgegevens waren in overeenstemming met de toegekende structuur.

Anal. Berekend voor $C_{18}H_{24}N_2O_7$: C, 56,84; H, 6,36; N, 7,36.

Gevonden : C, 56,79; H, 6,32; N, 7,30

Trap 2. DL-2,3-dimethyl-6-nitrofenylalanine hydrochloride.

Een mengsel van de in trap 1 verkregen verbinding (28,75 g, 75 mmol), geconcentreerde waterstofchlorideoplossing (150 ml) en water (150 ml) werd onder terugvloeiokoeling gekookt. Na 19 uur werd het oplosmiddel verdampt en het vaste residu opgelost in methanol (ongeveer 150 ml). Toevoeging van diethylether (ongeveer 800 ml) precipiteerde over DL-2,3-dimethyl-6-nitrofenylalanine hydrochloride-hydraat (16,50 g, 79%), smeltpunt 215-217°C (onder ontleding). De spectraal gegevens van het produkt waren in overeenstemming met de toegekende structuur.

Anal. Berekend voor $C_{11}H_{14}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$:

C, 47,32; H, 5,60; N, 10,03; Cl, 12,70; H_2O , 1,61.

Gevonden: C, 46,98; H, 5,62; N, 10,28; Cl, 12,45; H_2O , 1,52.

Trap 3. DL-N-(aminocarbonyl)-2,3-dimethyl-6-nitrofenylalanine.

Kaliumcyanaat (17,5 g, 0,21 mol) werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van de in trap 2 verkregen verbinding (15 g, 0,05 mol) in water (125 ml). Het mengsel werd 30 minuten op een stoombad verwarmd, vervolgens afgekoeld en daarna aangezuurd met 2N waterstofchloride-oplossing. Het precipitaat werd afgefiltreerd, gewassen met water en aan de lucht gedroogd, waarbij de gewenste verbinding werd verkregen als hydraat (16,0 g, 100%), smeltpunt 223-224°C (onder ontleding). De spectraal gegevens waren in overeenstemming met de toegekende structuur.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{15}N_3O_5 \cdot 0,2 H_2O$: C, 50,60; H, 5,45; N, 14,75;

H_2O , 1,27.

Gevonden: C, 50,45; H, 5,31; N, 15,15;

H_2O , 1,28.

Trap 4. 5-[(2,3-dimethyl-6-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion.

Een mengsel van de in trap 3 verkregen verbinding (15,5 g, 50 mmol) en 10% waterstofchloride in ethanol (200 ml) werd gedurende 19 uur onder terugvloeiakoeling gekookt. Vervolgens werd het reactiemengsel verdund met methanol (100 ml) en gefiltreerd, waarbij 5-[(2,3-dimethyl-6-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion (3,35 g) werd verkregen. Concentratie van de moederlogen leverde een vaste stof, die in methanol werd gesuspenderd en vervolgens gefiltreerd waarbij een tweede hoeveelheid (3,76 g) produkt werd verkregen. Totale opbrengst (7,20 g, 50%). Kristallisatie van een monster in methanol leverde het gewenste produkt als gehydrateerd materiaal in analytisch zuivere toestand, smeltpunt 172-174°C. De spectraalgegevens waren in overeenstemming met de toegekende structuur.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{13}N_3O_4 \cdot 0,2 H_2O$: C, 54,01; H, 5,06; N, 15,75;

H_2O , 1,35

Gevonden: C, 53,90; H, 4,93; N, 15,84;

H_2O , 1,32.

(b) 5-[(2-chloor-6-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion met formule 34, waarin $R_1 = R_2 = H$, en $R_3 = Cl$).

Een mengsel van DL-N-(aminocarbonyl)-2-chloor-6-nitrofenylalanine

(6,15 g, 21 mmol) volgens de trappen 1,2 en 3 bereid uit 2-chloor-6-nitrobenzylchloride, geconcentreerde waterstofchloride (70 ml) en water (70 ml) werd op een stoombad verhit. Na 45 minuten werd het mengsel afgekoeld en gefiltreerd en het vaste materiaal werd gewassen met water en aan de lucht gedroogd, waarbij het gewenste produkt (4,90 g, 85%) werd verkregen dat zonder verdere zuivering werd gebruikt. Een analytisch monster werd verkregen door oplossen van een monster van het ruwe materiaal (0,6 g) in kokende ethanol (30 ml) en toevoeging van ether ter precipitatie van het zuivere materiaal (0,48 g). Smeltpunt 210-212°C (onder ontleding). De spectraal gegevens waren in overeenstemming met de toegekende structuur.

Anal. Berekend voor $C_{10}H_8ClN_3O_4$: C, 44,54; H, 2,99; N, 15,58; Cl, 13,15.

Gevonden: C, 44,57; H, 3,07; N, 15,42; Cl, 13,08.

(c) 5-[(5-fluor-2-nitrofenyl)methyl]-2-imidazolidinedion met formule 34, waarin $R_1 = R_3 = H$, en $R_2 = F$, werd op de beschreven wijze bereid uit 5-fluor-2-nitrobenzylchloride; smeltpunt 186-188°C (methanol).

Anal. Berekend voor $C_{10}H_8FN_3O_4$: C, 47,44; H, 3,19; N, 16,60.

Gevonden: C, 47,14; H, 3,20; N, 16,90.

(d) 5-[(2-methyl-6-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion met formule 34, waarin $R_1 = R_2 = H$, en $R_3 = CH_3$, werd op de beschreven wijze bereid uit 2-methyl-6-nitrobenzylchloride; smeltpunt 225-226°C (onder ontleding) uit ethanol.

Anal. Berekend voor $C_{11}H_{11}N_3O_4$: C, 53,01; H, 4,45; N, 16,86.

Gevonden: C, 53,14; H, 4,56; N, 16,80.

(e) 5-[(5-methyl-2-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion met formule 34, waarin $R_1 = R_3 = H$ en $R_2 = CH_3$, werd op de bovenbeschreven wijze bereid uit 5-methyl-2-nitrobenzylchloride; smeltpunt 222-225°C (onder ontleding) uit ethanol.

Anal. Berekend voor $C_{11}H_{11}N_3O_4$: C, 53,01; H, 4,45; N, 16,86.

Gevonden: C, 52,69; H, 4,54; N, 16,78.

(f) 5-[(5-chloor-2-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion met formule 34, waarin $R_1 = R_3 = H$ en $R_2 = Cl$, werd op de hierboven beschreven wijze bereid uit 5-chloor-2-nitrobenzylchloride; smeltpunt 184-186°C uit waterig HCl.

Anal. Berekend voor $C_{10}H_8ClN_3O_4$: C, 44,54; H, 2,99; N, 15,58; Cl, 13,15.

Gevonden: C, 44,35; H, 3,01; N, 15,25; Cl, 13,66.

(g) 5-[(4,5-dimethyl-2-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion met formule 34, waarin $R_3 = H$, $R_1 = R_2 = CH_3$, werd op de hierboven

5 beschreven wijze bereid uit 4,5-dimethyl-2-nitrobenzylchloride; smeltpunt 248-249°C (onder ontleding) uit ethanol.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{13}N_3O_4$: C, 54,75; H, 4,98; N, 15,96.

Gevonden: C, 54,48; H, 5,11; N, 15,64.

Voorbeeld XVII

10 Bereiding van hydantoïne tussenprodukten met formule 9, waarin a en b waterstof voorstellen, volgens reactieschema C.

(a) 5-[(5-chloor-4-methyl-2-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidine-dion met formule 34, waarin $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$ en $R_3 = H$.

Trap 1. Ethyl 4-[(5-chloor-4-methyl-2-nitrofenyl)methyl]-
15 2,5-dioxoimidazolidine-4-carboxylaat.

Het natriumzout van ethyl 2,5-dioxoimidazolidine-4-carboxylaat (15,50 g, 80 mmol) bereid op de in J. Org. Chem. 20, (1964) 2003-2005 beschreven wijze, werd toegevoegd aan een oplossing van 5-chloor-2-nitrobenzylchloride (17,57 g, 80 mmol) in ethanol (250 ml) waarna het mengsel
20 onder een argonatmosfeer gedurende 16 uur onder terugvloei-cooling werd gekookt. Het oplosmiddel werd verdampt en het residu werd verdund met water en geëxtraheerd met dichloormethaan. De samengevoegde extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en in vacuo geconcentreerd, waarbij een vaste stof werd verkregen, die in dichloormethaan
25 werd opgelost. Toevoeging van hexaan precipiteerde ethyl 4-[(5-chloor-4-methyl-2-nitrofenyl)-methyl]-2,5-dioxoimidazolidine-4-carboxylaat (12,35 g, 43%), smeltpunt 176-178°C. De spectraal gegevens waren in overeenstemming met de toegekende structuur.

Anal. Berekend voor $C_{14}H_{14}ClN_3O_6$: C, 47,27; H, 3,97; N, 11,81; Cl, 9,97;

30 Gevonden: C, 46,95; H, 3,90; N, 11,79; Cl, 10,38.

Trap 2. 5-[(5-chloor-4-methyl-2-nitrofenyl)-methyl]-
2,4-imidazolidinedion.

Een mengsel van ethyl 4-[(5-chloor-4-methyl-2-nitrofenyl)methyl]-2,5-dioxoimidazolidine 4-carboxylaat (11,85 g, 33 mmol), geconcentreerd
35 zoutzuur (175 ml) en water (175 ml) werd 2 uur onder terugvloei-cooling gekookt. Na afkoeling werd het precipitaat afgefiltreerd,

gewassen met water en in vacuo gedroogd bij 78°C, hetgeen 5-[(5-chloor-4-methyl-2-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion opleverde (8,76 g, 95%), smeltpunt 211-214°C. De spectraalgegevens waren in overeenstemming met de toegekende structuur.

5 Anal. Berekend voor $C_{11}H_{10}ClN_3O_4$: C, 46,58; H, 3,55; N, 14,81; Cl, 12,50.
Gevonden : C, 46,68; H, 3,47; N, 14,88; Cl, 12,72.

(b) 5-[(2-methoxy-6-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion met formule 34, waarin $R_1=R_2=H$ en $R_3=CH_3O$, werd volgens reactieschema C bereid uit 2-methoxy-6-nitrobenzylbromide, smeltpunt 193-194°C.

Anal. Berekend voor $C_{11}H_{11}N_3O_5$: C, 49,82; H, 4,18; N, 15,84.
Gevonden : C, 49,78; H, 4,15; N, 15,91.

(c) 5-[(6-chloor-5-methyl-2-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion met formule 34 waarin $R_1=H$, $R_2=CH_3$, en $R_3=Cl$, werd volgens reactieschema C bereid uit 2-chloor-3-methyl-6-nitrobenzylbromide; smeltpunt 203-205°C.

Anal. Berekend voor $C_{11}H_{10}ClN_3O_4$: C, 46,58; H, 3,55; N, 14,81.
Gevonden : C, 46,31; H, 3,53; N, 14,80.

(d) 5-[2,4-dimethyl-3-chloor-6-nitro)methyl]-2,4-imidazolidinedion met formule 34, waarin $R_1=R_3=CH_3$, en $R_2=Cl$ werd volgens reactieschema C bereid uit 2,4-dimethyl-3-chloor-6-nitrobenzylbromide; smeltpunt 200-201,5°C.

(e) 5-[(4,5-dimethoxy-2-nitrofenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion met formule 34, waarin $R_1=R_2=CH_3O$ en $R_3=H$, werd volgens reactieschema C bereid uit 4,5-dimethoxy-2-nitrobenzylbromide. Smeltpunt 207-208°C.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{13}N_3O_6$: C, 48,82; H, 4,44; N, 14,23.
Gevonden: C, 48,72; H, 4,40; N, 14,31.

(f) 5-[(2,4-dimethyl-4-broom-6-nitro)methyl]-2,4-imidazolidinedion met formule 34 waarin $R_1=R_3=CH_3$ en $R_2=Br$, werd volgens reactieschema C bereid uit 2,4-dimethyl-4-broom-6-nitrobenzylchloride; smeltpunt 199-201°C.

Voorbeeld XVIII

Bereiding van hydantoïne tussenprodukten met formule 9, waarin a en b samen een covalente binding vormen, volgens reactieschema D

(a) 5-[(2-nitro-5-methoxyfenyl)methyleen]-2,4-imidazolidinedion met formule 35, waarin $R_1=R_3=H$ en $R_2=CH_3O$.

0000053

Een mengsel van 5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde (10,0 g, 55 mmol), imidazolidine-2,4-dion (5,52 g, 55 mmol), gesmolten natriumacetaat (4,53 g, 55 mmol) en azijnzuuranhydride (75 ml) werd 1 uur onder terugvloeiëling gekookt. Het mengsel werd afgekoeld, waarna water (30 ml) werd toegevoegd, hetgeen resulteerde in een exotherme reactie. Het mengsel werd verder verdund met water (270 ml) dat in de loop van 15 minuten portiegewijze werd toegevoegd, en vervolgens ge-extraheerd met dichloormethaan (2 x 100 ml). De samengevoegde extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd, waarbij het geacyleerde 5-[(2-nitro-5-methoxyfenyl)methyleen]-2,4-imidazolidinedion werd verkregen in de vorm van een olie, die zonder verdere zuivering als volgt werd gebruikt. De olie werd opgelost in methanol (150 ml), waarna 4N natriumhydroxydeoplossing (150 ml) werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd 1 uur geroerd, met 2N HCl aangezuurd tot pH=2, waarna een taankleurig precipitaat werd afgefiltreerd, dat werd gewassen met water en aan de lucht gedroogd. Na suspendering van dit materiaal in methanol leverde filtratie 5-[(2-nitro-5-methoxyfenyl)methyleen]-2,4-imidazolidinedion (8,0 g, 55%) met een smeltpunt van 294-295°C (ontleding). De spectraal-gegevens waren in overeenstemming met de toegekende structuur.

Anal. Berekend voor $C_{11}H_9N_3O_5$: C, 50,20; H, 3,45; N, 15,96.

Gevonden: C, 49,94; H, 3,51; N, 15,64.

Voorbeeld XIX

Bereiding van verbindingen met formule 36, waarin a en b waterstof voorstellen.

Algemene procedure.

Een oplossing van een nitrohydantoïne (8 mmol) met formule 9 in dimethylformamide (60 ml) wordt onder een druk van 4,2 kg/cm² in tegenwoordigheid van 10% paladium op houtskool (0,4 g) gehydro-geneerd. Als geen waterstof meer wordt opgenomen wordt het mengsel over infusoriënaarde gefiltreerd, waarna het oplosmiddel onder verlaagde druk wordt verdampt. Het residu bestaat uit het aminohydantoïne met formule 36, dat zonder verdere zuivering kan worden gebruikt voor de bereiding van verbindingen met formule 37. Desgewenst kan het residu op conventionele wijze worden gezuiverd bijvoorbeeld door aanwrijven

met of kristalliseren in een geschikt oplosmiddel.

De in tabel C vermelde verbindingen kunnen volgens deze procedure worden bereid uit het corresponderende nitrohydantoïne met formule 9.

5

TABEL C

<u>Voorbeeld</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
XIX-1	H	H	6-Cl
XIX-2	H	5-F	H
XIX-3	H	H	6-CH ₃

10

Gewreven met diethylether, 90% opbrengst, smpt 308-310°C (ontl.). NMR spectrum wijst op partiële dimethylformamide-solvatie.

Anal. Berekend voor C₁₁H₁₃N₃O₂. 0,2 C₃H₇HNO: C, 59,58; H, 6,21; N, 19,17. Gevonden: C 59,30; H, 6,17; N, 18,75.

15

XIX-4	H	5-CH ₃	H
XIX-5	H	5-Cl	H
XIX-6	4-CH ₃	5-CH ₃	H
XIX-7	H	5-CH ₃	6-CH ₃
XIX-8	4-CH ₃	5-Cl	H
XIX-9	H	H	6-CH ₃ O
XIX-10	H	5-CH ₃	6-Cl
XIX-11	4-CH ₃	5-Cl	6-CH ₃
XIX-12	H	5-CH ₃ O	H
XIX-13	H-CH ₃ O	5-CH ₃ O	H
XIX-14	4-CH ₃	5-Br	6-CH ₃

20

25

Voorbeeld XX

Bereiding van 1,3,9,9a-tetrahydro-2H-imidazo-[4,5-b]chinolin-2-on tussenprodukten met formule 37

Algemene procedure

30

Een mengsel van een aminohydantoïne met formule 36, waarin a b waterstof voorstellen (16 mmol) en p-tolueensulfo-nzuurmonohydraat (0,25 g) in methanol (180 ml) wordt 1,25 uur in een inerte atmosfeer

(b.v. argon) onder terugvloei koeling gekookt. Verwijdering van het oplosmiddel onder verlaagde druk levert het tetrahydrochinoline met formule 37. De zuivering geschiedt op conventionele wijze, bijvoorbeeld door kristallisatie of aanwrijven van het residu

- 5 met oplosmiddelen, zoals methanol, ether en dergelijke. Desgewenst kunnen zure additiezouten van het tetrahydrochinoline met formule 37 worden bereid door aanzuren van het residu in een geschikt oplosmiddel.

- De in tabel D vermelde verbindingen kunnen op deze wijze worden bereid uit de corresponderende aminohydantoinen met formule 10 36, waarin a en b waterstof voorstellen.

TABEL D

Voorbeeld	R ₁	R ₂	R ₃
XX-1	H	H	8-Cl
XX-2	H	7-F	H
15 XX-3	H	H	8-CH ₃
Aanzuren van het residu met HCl/methanol en precipitatie met di-ethylether leverde een opbrengst van 62% gehydrateerd 8-methyl-1,3,9,9a-tetrahydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on hydrochloride, smpt. 220-225°C (ontl.)			
20	Anal. Berekend voor C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O.HCl. 0,55 H ₂ O; C, 53,36; H, 5,33; N, 16,97; H ₂ O, 4,00. Gevonden: C, 53,03; H, 5,44; N, 16,74; H ₂ O, 3,49. NMR (DMSO-d ₆): 2,29 (3,s); 2,78 (1,t, J=15 Hz), 3,30 (1,dd, J=15 Hz, J' = 8 Hz); 4,92 (1,dd, J=15 Hz, J'=8 Hz); 7,15 tot 7,60 (3,m); 9,20 (1, bs); 9,80 (2,bs).		
25 XX-4	H	7-CH ₃	H
XX-5	H	7-Cl	H
XX-6	6-CH ₃	7-CH ₃	H
XX-7	H	7-CH ₃	8-CH ₃
XX-8	6-CH ₃	7-Cl	H
30 XX-9	H	H	8-CH ₃ O
XX-10	H	7-CH ₃	8-Cl
XX-11	6-CH ₃	7-Cl	8-CH ₃
XX-12	H	7-CH ₃ O	H
XX-13	6-CH ₃ O	7-CH ₃ O	H
35 XX-14	6-CH ₃	7-Br	8-CH ₃

Voorbeeld XXI

Bereiding van 1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]-chinolin-2-onen
met formule 8 uit 1,3,9,9a-tetrahydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on tus-
senprodukten met formule 37

Algemene procedure

5 Jodium (0,63 g, 2,5 mmol) wordt in de loop van 30 sec portie-
gewijze toegevoegd aan een suspensie van 1,3,9,9a-tetrahydro-2H-imidazo
[4,5-b]chinolin-2-on (2,5 mmol) met formule 37 in refluxende methanol
(20 ml). Het mengsel wordt 15 min onder terugvloeiakoeling gekookt
10 endan afgekoeld en geconcentreerd tot ongeveer 5 ml en behandeld met
een oplossing van natriumthiosulfaat (1 g) en natriumcarbonaat (1 g)
in water (20 ml) onder krachtig roeren. Het onoplosbare produkt wordt
verzameld, gewassen met water en gedroogd. Andere conventionele zui-
veringsmethoden kunnen worden toegepast, zoals concentratie van het
15 reactiemengsel onder verlaagde druk en aanwrijven van het residu
met een geschikt oplosmiddel, zoals water, lage alkanolen en derge-
lijke.

Desgewenst kunnen zuuradditie-zouten van de produkten met for-
mule 8 worden bereid door aanzuren van het residu in een geschikt
20 oplosmiddel. Zo leverde bijvoorbeeld een behandeling van 8-methyl-
1,3,9,9a-tetrahydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on met jodium op de
bovenbeschreven wijze en oplossen van het onoplosbare produkt in een
10% 's methanolische waterstofchloride oplossing, gevolgd door toevoe-
ging van diethylether het 8-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chino-
25 lin-2-on hydrochloride in een opbrengst van 72%; smpt 360-363°C.
Anal. Berekend voor $C_{11}H_9N_3O \cdot HCl$: C, 56,06; H, 4,28; N, 17,83.
Gevonden: C, 55,95; H, 4,24; N, 17,65.

NMR ($DMSO-d_6$): 2,63 (3,s); 7,33 (1,d, J = 8 Hz);
7,50 (1,t, J = Hz); 7,76 (1,s); 7,82 (1, d), J = 8 Hz); 11,60 (1,s);
30 11,90 (2,bs).

De uitvinding heeft mede betrekking op verbindingen met
formule 19, waarin

R_1 halogeen, laag alkyl, laag alkoxy of trifluormethyl,

R_2 waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy,

35 R_3 waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy en

R_4 waterstof of laag alkyl

voorstellen, alsmede op de farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

De voorkeur verdienen verbindingen met de formule 19, waarin R_1 , R_2 en R_3 respectievelijk gebonden zijn op de 6-, 7- en 8-positie, en de meeste voorkeur hebben zulke verbindingen, waarin R_4 waterstof is.

De verbindingen met formule 19 worden bereid door reductie
5 van een gesubstitueerd hydantoïne met formule 38, waarin a en b waterstof voorstellen of samen een covalente binding vormen en R_1 , R_2 ,

R_3 en R_4 de genoemde betekenis hebben, zo nodig gevolgd door behandeling van het gereduceerde materiaal met een oxydatiemiddel, zoals jodium.

10 De reductie van het hydantoïne met formule 38 kan geschieden volgens conventionele chemische of katalytische methoden. Zo kunnen bijvoorbeeld deze hydantoinen chemisch worden gereduceerd door behandeling met waterstofjodide en rode fosfor volgens de methode, beschreven in de hierboven reeds geciteerde publikatie in Bull.
15 Intern. Acad. Polanaise. Katalytische hydrogenering verdient bijzondere voorkeur en geschiedt met een overgangsmetaalkatalysator, bij voorkeur palladium op koolstof, in een geschikt inert oplosmiddel, zoals dimethylformamide. De reductie wordt uitgevoerd bij kamertemperatuur en wanneer de waterstofopname nagenoeg voltooid is wordt
20 het reactiemengsel verwarmd en gefiltreerd of desgewenst 1-4 uur verhit op ongeveer 100°C alvorens te worden gefiltreerd. In sommige gevallen bestaat het residu dat verkregen wordt door concentratie van het filtraat, hoofdzakelijk uit het gewenste produkt met formule 19, verkregen door cyclisering en aromatisering tot het gecondenseerde
25 chinolineringsstelsel. In andere gevallen bestaat het residu hoofdzakelijk uit het ongecycliseerde aminohydantoïne met formule 38A (waarin a en b R_1 , R_2 , R_3 en R_4 de eerder genoemde betekenis hebben, verkregen door reductie van het nitrohydantoïne met formule 38 of het 4,5-dihydrochinoline tussenprodukt met formule 38B, waarin
30 R_1, R_2, R_3 en R_4 de genoemde betekenis hebben). In andere gevallen bestaat het residu hoofdzakelijk uit een mengsel van tussenprodukten met formule 38A en 38B, samen met het gewenste produkt met formule 19.

In die gevallen waarin de reactie onvolledig is wordt het residu bij de refluxtemperatuur behandeld met een oxydatiemiddel
35 zoals jodium, in een oplosmiddel, zoals methanol, dimethylformamide en dergelijke. Onder deze omstandigheden vindt de cyclisering van aminen

10 Een alternatieve methode voor de bereiding van verbindingen
met formule 19 omvat

(b) en hydrolyse van de verbinding met de formule 40, bij voorkeur onder zure omstandigheden, tot de verbinding met formule 19.

202 - 33

waarin het vinylproton (indien aanwezig) van het overwegende isomeer in het NMR spectrum in een lager veld resoneert. Bij de onderhavige werkwijze bij de bereiding van verbindingen met formule 19 uit hydantoinen met formule 38 (waarin a en b samen een covalente binding vormen) is het niet van belang welk isomeer wordt gebruikt, daar de dubbele binding wordt gereduceerd.

Voor de bereiding van 1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-thionen met formule 39 kan reactieschema F worden toegepast.

In trap 1 van schema F wordt het aldehyde met formule 42 bij stoombadtemperatuur in waterige ethanol en morfoline of piperidine gecondenseerd met het R_4 -2-thiohydantoïne met formule 43 (waarin R_4 waterstof of laag alkyl voorstelt). In trap 2 wordt de aminofunctie van de verbinding met formule 44 van de bescherming ontdaan, door oplossen van het materiaal in onversneden trifluorazijnzuur in tegenwoordigheid van anisool onder vorming van het aniline tussenprodukt met formule 45. Cyclisering kan geschieden door blootstelling aan pyridiniumtosylaat in difenylether bij 180°C onder vorming van het thion met formule 39.

Volgens een variant wordt in reactieschema F het R_4 -thiohydantoïne in trap 1 vervangen door een geschikt hydantoïne en gecondenseerd met fosfonaat (41). Hydrolyse (trap 2) en cyclisering (trap 3) leveren de onderhavige verbindingen met formule 19. Zo toont bijvoorbeeld reactieschema G de reacties, die 1,3-dihydro-7,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on opleveren.

Voorbeeld XXII

25 7-broom-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on met formule 46

Trap 1. N- {2[(2,4-dioxo-5-imidazolidinyl)methyl]-fenyl} aceetamidehydraat.

N- {2-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-ylideen)methyl]fenyl} aceetamide, verkregen door condensatie van 2-aceetamidobenzaldehyde met fosfonaat met formule 41, (47 g, 0,19 mol) in dimethylformamide (400 ml) werd onder een druk van 3,5 kg/cm² in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool (3 g) gehydrogeneerd. Na 7 uur werd het mengsel over kiezelgoer gefiltreerd, waarna het oplosmiddel werd verdampt en het residu werd aangewreven met water (100 ml). Na overnacht staan bij 5°C werd de vaste stof verzameld door filtratie, gewassen met koud water en in vacuo gedroogd bij 80°C, waarbij N- {2-[(2,4-dioxo-5-imidazolidinyl)methyl]-fenyl} aceetamide (47,15 g, 100%) werd verkregen, dat zonder

verdere zuivering in trap 2 werd gebruikt. Een gehydrateerd analytisch monster, gezuiverd door kristallisatie in waterige ethanol, had een smeltpunt van 200-202°C.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{13}N_3O_3 \cdot 0,09 H_2O$: C, 57,92; N, 5,34; N, 16,89;
5 H_2O , 0,65. Gevonden: C 57,59; H, 5,38; N, 16,91; H_2O , 0,63.

Trap. 2. N- { 4-broom-[(2,4-dioxo-5-imidazolidinyl)-methyl]fenyl }
aceetamide.

Broom (23,26 g, 0,146 mol) in azijnzuur (10 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd aan een op 65°C gehouden geroerde
10 oplossing van N-{ 2-[(2,4-dioxo-5-imidazolidinyl)methyl]fenyl } aceetamide (34,24 g, 0,139 mol) en natriumacetaat (12,54 g, 0,153 mol) in azijnzuur (300 ml). Het mengsel werd 18 uur bij 65°C geroerd, in welke tijd een zwaar precipitaat ontstond. Het mengsel werd afgekoeld, verdund met water (1 liter) en natriumsulfietoplossing (toegevoegd tot-
15 dat de broomkleur verdween) en gefiltreerd, waarbij een dikke vaste stof (Ongeveer 17 g) werd verkregen. Het filtraat werd in vacuo geconcentreerd en leverde een witte vaste stof, die met water (100 ml) werd aangewreven, waarna filtratie nog 17 g materiaal opleverde. De samengevoegde vaste stoffen werden gewassen met diethylether en
20 in vacuo bij 50°C gedroogd, waarbij N { 4-broom-[(2,4-dioxo-5-imidazolidinyl)methyl]fenyl } aceetamide (30,78 g, 94%) werd verkregen, dat zonder verdere zuivering in trap 3 werd gebruikt. Een analytisch monster, verkregen door kristallisatie in ethanol, had een smeltpunt van 216-220°C.

25 Anal. Berekend voor $C_{12}H_{12}BrN_3O_3$: C, 44,19; H, 3,71; N, 12,88.
Gevonden: C. 44,30; H, 3,79; N, 12,84.

Trap 3. 5-[(2-amino-5-broomfenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion.

Een mengsel van N- { 4-broom-2-[(2,4-dioxo-5-imidazolidinyl)methyl]fenyl } aceetamide (30,78 g, 94 mmol), ethanol (375 ml) en
30 10% zoutzuur (190 ml) werd gedurende 2,5 uur onder terugvloeiokoeling gekookt. Het mengsel werd afgekoeld tot 5°C en het vaste materiaal (18,58 g) werd afgefiltreerd. Het filtraat werd in vacuo geconcentreerd, geneutraliseerd met natriumbicarbonaatoplossing en het precipitaat werd afgefiltreerd en samengevoegd met ethanol (15 ml) en 10% zoutzuur (10 ml).
35 Na 1,5 uur koken onder terugvloeiokoeling werd het mengsel afgekoeld en

gefiltreerd, waarbij nog 1,95 g materiaal werd verkregen dat met het eerder gewonnen materiaal werd samengevoegd tot het produkt 5-[(2-amino-5-broomfenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion (20,53 g, 77%) smpt hoger dan 300°C.

5 Anal. Berekend voor $C_{10}H_{10}BrN_3O_2$: C, 42,28; H, 3,55; N, 14,79.

Gevonden: C, 42,10; H, 3,57; N, 14,70.

Trap 4. 7-broom-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]-chinolin-2-on

Jodium (8,93 g, 0,35 mmol) werd in één portie toegevoegd aan een oplossing van 5-[(2-amino-5-broomfenyl)-methyl]-2,4-imidazolidine-
 10 dion (10,00 g, 35 mmol) in dimethylformamide (150 ml), die onder terugvloei-koeling werd gehouden. Na 5 minuten werd het mengsel tot kamertemperatuur afgekoeld en verdund met water (300 ml), waarna natriumsulfiet-oplossing werd toegevoegd totdat de kleur was verdwenen. Vervolgens werd natriumcarbonaat oplossing (10%) toegevoegd tot een pH=9,
 15 waarna het vaste materiaal werd afgefiltreerd, met water en ethanol gewassen en in vacuo bij 78°C overnacht gedroogd, waarbij 7-broom-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on (8,45 g, 90%) werd verkregen; smpt > 310°C.

20 Anal. Berekend voor $C_{10}H_6BrN_3O$: C, 45,49; H, 2,30; N, 15,92. Gevonden: C, 45,69; H, 2,42; N, 15,85.

NMR (DMSO- d_6): delta 7,61 (1H, dd, J=9Hz, J'=2Hz, aromatisch H), 7,62 (1H, s); 7,71 (1H, d, J=9Hz), 8,15 (1H, d, J=2Hz).
 25

Voorbeeld XXIII

1,3-dihydro-7-(1-methylethoxy)-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
 met formule 47

30 Deze verbinding (eerder aangeduid in voorbeeld XV-6) werd op analoge wijze als beschreven in voorbeeld XII bereid uit 5- { [5-(1-methylethoxy)-2-nitro]methyleen } -2,4-imidazolidinedion (39%), smpt > 320°C.

Anal. Berekend voor $C_{13}H_{13}N_3O_2$: C, 64,19; H, 5,39; N, 17,27. Gevonden: C, 64,31; H, 5,40; N, 17,11.

NMR (DMSO- d_6): delta 1.34 (6H, d, $J=5,5$ Hz, $C(CH_3)_2$)
 4,68 (1H, m, OCH), 7,16 (1H, d, $J=9$ Hz, aromatisch ortho t.o.v.
 5 -O-), 7,35 (1H, s), 7,59 (1H, s, aromatisch H ortho t.o.v. NCO),
 7,76 (1H, d, $J=9$ Hz, aromatisch H ortho t.o.v. -O-), 11,04 (1H, bs,
 NH), 11,45 (1H, bs, NH).

Voorbeeld XXIV

1,3-dihydro-6,7,8-trimethoxy-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
 10 met formule 48

Deze verbinding werd bereid op analoge wijze als beschreven
 in voorbeeld XII uit 5-[(4,5,6-trimethoxy-2-nitrofenyl)methyleen]-
 2,4-imidazolidinedion (61% opbrengst), smeltpunt $> 320^\circ C$.

Anal. Berekend voor $C_{13}H_{13}N_3O_4$: C, 56,73; H, 4,76;
 15 N, 15,27. Gevonden: C, 56,90; H, 4,73; N, 15,20.

NMR (DMSO- d_6): delta 3,83 (3H, s, OCH₃), 3,90 (3H,
 s, OCH₃), 3,95 (3H, s, OCH₃), 7,08 (1H, s, aromatisch H ortho
 t.o.v. OCH₃), 7,51 (1H, s, aromatisch H ortho t.o.v. NCO), 10,89 (1H,
 s, NH) 11,42 (1H, s, NH).

Voorbeeld XXV

1,3-dihydro-6-(trifluormethyl)-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on met
 20 formule 49

(a) 2-(methylthio)-6-(trifluormethyl)-1H-imidazo[4,5-b]chinoline

Een suspensie van 1,3-dihydro-6-(trifluormethyl)-2H-imidazo
 25 [4,5-b]chinolin-2-thion (0,53 g, 2 mmol) in methanol (5 ml) werd be-
 handeld met 50%'s waterig natriumhydroxyde (0,18 g), waardoor een
 oplossing werd verkregen die in een ijsbad werd gekoeld. Methyljodide
 (0,3 g, 0,13 ml, 2,1 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd
 90 minuten geroerd alvorens te worden gefiltreerd. Het vaste materiaal
 30 werd gewassen met methanol en aan de lucht gedroogd, waarbij
 2-methylthio)-6-(trifluormethyl)-1H-imidazo[4,5-b]chinoline
 (0,34 g, 61%) werd verkregen; smpt $> 270^\circ C$.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_8F_3N_3S$: C, 50,88; H, 2,85; N, 14,83.
Gevonden: C, 50,50; H, 2,83; N, 15,01.

NMR ($DMSO-d_6$): delta 2,81 (3H, s, $S-CH_3$), 7,70 (1H, dd, $J=8,5$ Hz, $J'=2$ Hz, aromatisch H ortho t.o.v. CF_3), 8,29 (2H, m, aromatisch H),
5 8,46 (1H, s, aromatisch H ortho t.o.v. N-C-SMe) en 13,30 (1H, bs, NH).

(b) 1,3-dihydro-6-(trifluormethyl)-2H-imidazo-[4,5-b]chinolin-2-on.

Een mengsel van 2-(methylthio)-6-(trifluormethyl)-1H-imidazo
[4,5-b]chinoline (1,77 g, 6 mmol), azijnzuur (25 ml) en 3N zoutzuurop-
lossing (25 ml) werd 4 uur op een stoombad verhit. Vervolgens werd de
10 oplossing verdund met heet water (250 ml), afgekoeld en gefiltreerd.
Het filtraat werd geconcentreerd ter verkrijging van een tweede
hoeveelheid vastmateriaal. De vaste stoffen werden tezamen gevoegd met
azijnzuur (25 ml) en 3N zoutzuuroplossing (25 ml) waarna het mengsel
overnacht tot een stoombad werd verhit. Het mengsel werd verdund met
15 heet water (250 ml), en gekoeld, waarna het vaste materiaal werd ver-
zameld en in vacuo gedroogd. Men verkreeg 1,3-dihydro-6-(trifluor-
methyl)-2H-imidazo-[4,5-b]chinolin-2-on (1,38 g, 83%); smpt $> 250^\circ C$.

Anal. Berekend voor $C_{11}H_6F_3N_3O$: C, 52,18; H, 2,39; N, 16,60.
Gevonden: C, 52,04; H, 2,43; N, 16,64.

20 Voorbeeld XXVI

1,3-dihydro-1,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on met
formule 50

Deze verbinding, verkregen als een partieel gehydrateerd
hydrochloridezout, werd op analoge wijze als beschreven in voor-
25 beeld VIIb bereid uit 1-methyl-5-[(2-methyl-6-nitrofenyl)methyleen]-
2,4-imidazolidinedion (opbrengst 49%), smeltpunt $340-341^\circ C$ (onder
ontleding).

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{11}N_3O.HCl.0,1H_2O$: C, 57,31; H, 4,89; N, 16,71. Gevonden: C, 57,11; H, 4,75; N, 16,57.

NMR (DMSO- d_6): delta 2,66 (3H, s, aromatisch $\underline{CH_3}$), 3,41 (3H, s, N- $\underline{CH_3}$), 7,29 (1H, d, J=7Hz, aromatisch $\underline{H}$ ortho t.o.v. $\underline{CH_3}$), 7,45 (1H, t, J=7Hz, aromatisch $\underline{H}$ meta t.o.v. $\underline{CH_3}$), 7,71 (1H, d, J=7Hz, aromatisch $\underline{H}$ para t.o.v. $\underline{CH_3}$), 7,87 (1H, s, aromatisch $\underline{H}$ ortho t.o.v. NH.CO).

Voorbeeld XXVII

1,3-dihydro-1,7-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on

10 met formule 51

Deze verbinding werd op analoge wijze als beschreven in voorbeeld VIIb bereid uit 1-methyl-5-[(5-methyl-2-nitrofenyl)methyleen]-2,4-imidazolidinedion. Opbrengst 46%, smpt $> 320^\circ C$.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{11}N_3O.0,04H_2O$: C, 67,36; H, 5,22; N, 19,63. Gevonden: C, 67,04; H, 5,21; N, 19,64.

NMR (DMSO- d_6): delta 2,46 (3H, s, aromatisch $\underline{CH_3}$), 3,35 (3H, s, N- $\underline{CH_3}$), 7,35 (1H, d, J=7Hz, aromatisch $\underline{H}$ ortho t.o.v. $\underline{CH_3}$), 7,62 (1H, s, aromatisch $\underline{H}$), 7,65 (1H, s, aromatisch $\underline{H}$), 7,70 (1H, d, J=7Hz, aromatisch $\underline{H}$ meta t.o.v. $\underline{CH_3}$).

20 Voorbeeld XXVIII

1,3-dihydro-7-methoxy-1-methyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on

met formule 52

Deze verbinding, verkregen als een partieel hydraat, werd op analoge wijze als beschreven in voorbeeld VIIb bereid uit

25 5-[(5-methoxy-2-nitrofenyl)methyleen]-1-methyl-2,4-imidazolidinedion. Opbrengst 54%; smpt $> 310^\circ C$.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{11}N_3O_2.0,02H_2O$: C, 62,77; H, 4,85; N, 18,30; H_2O , 0,157. Gevonden: C, 62,43; H, 4,85; N, 18,14; H_2O , 0,094.

30 NMR (DMSO- d_6): delta 3,34 (3H, s, N- $\underline{CH_3}$), 3,86 (3H, s, $\underline{OCH_3}$), 7,18 (1H, d, J=9Hz, aromatisch $\underline{H}$ ortho t.o.v. $\underline{OCH_3}$), 7,30 (1H, s, aromatisch $\underline{H}$ ortho t.o.v. $\underline{OCH_3}$), 7,66 (1H, s, aromatisch $\underline{H}$, s, ortho t.o.v. NHCO), 7,71 (1H, d, J=9Hz, aromatisch $\underline{H}$ meta t.o.v. $\underline{OCH_3}$).

Voorbeeld XXIX

1,3-dihydro-1,7,8-trimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 53

Deze verbinding werd op analoge wijze als beschreven in
5 voorbeeld VIIb bereid uit 5-[(2,3-dimethyl-6-nitrofenyl)methyleen]-2,4-
imidazolidinedion. Opbrengst 73%; smpt $> 300^{\circ}\text{C}$ (gekristalliseerd
in dimethylaceetamide).

Anal. Berekend voor $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C, 68,70; H, 5,77;
N, 18,49. Gevonden: C, 68,36; H, 5,78; N, 18,46.

10 NMR (DMSO-d_6): delta 2,42 (3H, s, CH_3), 2,55 (3H,
s, CH_3), 3,39 (3H, s, N-CH_3), 7,34 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$, aromatisch
 H ortho t.o.v. CH_3), 7,57 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$, aromatisch H meta t.o.v.
 CH_3), 7,86 (1H, s, aromatisch H ortho t.o.v. NCO), 11,62 (1H, s,
NH).

15 Voorbeeld XXX

Bereiding van hydantoïne tussenprodukten met formule 38, waarin
a en b samen een covalente binding vormen, volgens reactieschema E.

(a) 5-[(2,3-dimethyl-6-nitrofenyl)methyleen]-2,3-imidazolidine-
dion met formule 54, waarin $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$ en $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{CH}_3$.

20 Natrium (0,41 g, 0,018 gatoom) werd opgelost in ethanol
(40 ml) waarna diethyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat (4,21 g,
13 mmol) werd toegevoegd. Na 5 minuten werd 2,3-dimethyl-6-nitro-
benzaldehyde (2,66 g, 15 mmol) in één portie toegevoegd, waarna
het mengsel gedurende 90 minuten bij kamertemperatuur werd geroerd.
25 Vervolgens werd het mengsel verdund met water en gefiltreerd,
waarna het vaste materiaal met water werd gewassen en aan de lucht
gedroogd. Men verkreeg 5-[(2,3-dimethyl-6-nitrofenyl)methyleen]-
2,4-imidazolidinedion als een enkel geometrisch isomeer (3,35 g,
86%). Een analytisch monster, bereid door kristallisatie in methanol,
30 had een smeltpunt van $293-295^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 55,17; H, 4,24;
N, 16,09. Gevonden: C, 54,97; H, 4,27; N, 16,09.

35 NMR (DMSO-d_6): delta 2,20 (3H, s, CH_3), 2,37 (3H,
s, CH_3), 6,62 (1H, s, vinyl H), 7,39 (1H, d, $J=9\text{Hz}$,
aromatisch H).

Na overnacht staan werd een tweede hoeveelheid produkt, bestaande uit een 1:1 mengsel van geometrische isomeren, uit de waterige laag verzameld (0,5 g, 12%); smpt 267-270°C (ontleding).

5 NMR (DMSO- d_6): delta 2,20 (6H, s), 2,33 (3H, s), 2,37 (3H, s), 6,45 (1H, s, vinyl H trans tov.C=O), 6,62 (1H, s, vinyl H cis tov.C=O), 7,31 (1H, d, J=8Hz), 7,38 (1H, d, J=8Hz), 7,73 (1H, d, J=8Hz), 7,81 (1H, d, J=8Hz).

(b) 5-[(2-methyl-6-nitrofenyl)methyleen]-2,4-imidazolidinedion met formule 54, waarin $R_1 = R_2 = R_4 = H$ en $R_3 = CH_3$.

10 Deze verbinding werd als een enkel geometrisch isomeer verkregen door reactie van 2-methyl-6-nitrobenzaldehyde met diethyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfaat volgens reactieschema E. Opbrengst 81%; smpt 238-239°C (ontleding).

15 Anal. Berekend voor $C_{11}H_9N_3O_4$: C, 53,45; H, 3,67; N, 17,00.
Gevonden: C, 53,44; H, 3,66; N, 16,92.

(c) 5-[(2,3-dimethyl-6-nitrofenyl)methyleen]-1-methyl-2,4-imidazolidinedion met formule 54 waarin $R_1=H$, en $R_2=R_3=R_4=CH_3$.

20 Deze verbinding werd in de vorm van een partieel hydraat als mengsel van geometrische isomeren verkregen door reactie van 2,3-dimethyl-6-nitrobenzaldehyde met diethyl 1-methyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat volgens reactieschema E. Opbrengst 88%; smpt 195-198°C.

Anal. Berekend voor $C_{13}H_{13}N_3O_4 \cdot 0,1 H_2O$: C, 56,36; H, 4,81; N, 15,17, H_2O , 0,65.
25 Gevonden: C, 56,38; H, 4,87; N, 14,54; H_2O , 0,16.

(d) 5-[(5-methoxy-2-nitrofenyl)methyleen]-1-methyl-2,4-imidazolidinedion met formule 54, waarin $R_1=R_3=H$; $R_2=OCH_3$ en $R_4=CH_3$.

30 Deze verbinding werd als mengsel van geometrische isomeren verkregen door reactie van 3-methoxy-6-nitrobenzaldehyde met diethyl 1-methyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat volgens reactieschema E. Opbrengst 93%; smpt 257-260°C.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{11}N_3O_5$: C, 51,99; H, 4,00; N, 15,16.
Gevonden : C, 51,87; H, 4,01; N, 14,90.

(e) 1-methyl-5-[(5-methyl-2-nitrofenyl)-methyleen]-2,4-imidazolidinedion met formule 54, waarin $R_1=R_3=H$ en $R_2=R_4=CH_3$.

5 Deze verbinding werd in de vorm van een partieel hydraat als mengsel van geometrische isomeren verkregen door reactie van 2-methyl-6-nitrobenzaldehyde met diethyl 1-methyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat volgens reactieschema E. Opbrengst 66%; smpt 261-262°C.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{11}N_3O_4 \cdot 0,1H_2O$: C, 54,97; H, 4,29; N, 15,97;
H₂O, 0,68.
10 Gevonden : C, 54,73; H, 4,30; N, 15,62;
H₂O, 0,24.

(f) 5-[4,5,6-trimethoxy-2-nitrofenyl)methyleen]-2,4-imidazolidinedion met formule 54, waarin $R_1=R_2=R_3=OCH_3$ en $R_4=H$.

15 Deze verbinding werd als een enkel geometrisch isomeer verkregen door reactie van 2,3,4-trimethoxy-6-nitrobenzaldehyde met diethyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat volgens reactieschema E. Opbrengst 91%; smpt 206-208°C.

Anal. Berekend voor $C_{13}H_{13}N_3O_7$: C 48,30; H, 4,05; N, 13,00.
Gevonden: C, 48,38; H, 4,02; N, 13,00

20 (g) 1-methyl-5-[(2-methyl-6-nitrofenyl)-methyleen]-2,4-imidazolidinedion met formule 54, waarin $R_1=R_2=H$ en $R_3=R_4=CH_3$.

Deze verbinding werd als mengsel van geometrische isomeren verkregen door reactie van 2-methyl-6-nitrobenzaldehyde met diethyl 1-methyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat volgens reactieschema E. Opbrengst 80%; smpt: 194-197°C.

25 Anal. Berekend voor $C_{12}H_{11}N_3O_4$: C, 55,18; H, 4,25; N, 16,09.
Gevonden: C, 54,94; H, 4,24; N, 15,82.

Voorbeeld XXXI

Bereiding van imidazo[4,5-b]chinolin-2-thionen met formule 39 volgens reactieschema F.

30 (a) 1,3-dihydro-6-(trifluormethyl)-2H-imidazo-[4,5-b]chinolin-2-thion met formule 14, waarin $R_1=6-CF_3$ en $R_2=R_3=R_4=H$.

1001033

Trap 1. 1,1-dimethyl- $\left\{2-\left[(5\text{-oxo-2-thioxo-4-imidazolidinylideen})\right.\right.$
 $\left.\text{methyl}\right\}-5-(\text{trifluormethyl})\text{fenyl}\}$ -carbamaat

Een mengsel van 1,1-dimethylethyl[2-formyl-5-(trifluor-
methyl)fenyl]carbamaat (20 g, 60 mmol) en 2-thiohydantoïne (8,02 g,
60 mmol) ethanol (60 ml), water (60 ml) en morfoline (6 ml) werd
op een stoombad verhit. Na 90 minuten werd het mengsel afgekoeld
en na overnacht staan werd het precipitaat afgefiltreerd en in
vacuo gedroogd. Men verkreeg 1,1-dimethyl $\left\{2-\left[5\text{-oxo-2-thioxo-4-}\right.\right.$
 $\left.\text{imidazolidinylideen})\text{methyl}\right\}-5-(\text{trifluormethyl})\text{fenyl}\}$ carbamaat
(20,65 g, 77%; smpt 216°C. (ontleding).

Anal. Berekend voor $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 49,60; H, 4,16; N, 10,85;
S, 7,96.

Gevonden: C, 49,56; H, 4,10; N, 10,92;
S, 7,96.

Trap 2. 5- $\left\{[2\text{-amino-4-(trifluormethyl)fenyl}]\text{-methyleen-}\right\}$ 2-thioxo-
4-imidazolidinon.

Trifluorazijnzuur (90 ml) werd toegevoegd aan een meng-
sel van 1,1-dimethylethyl $\left\{2-\left[(5\text{-oxo-2-thioxo-4-imidazolidinylideen})\right.\right.$
 $\left.\text{methyl}\right\}-5-(\text{trifluormethyl})\}$ fenylcarbamaat (18 g, 46 mmol) en anisool
(36 g, 0,3 mol). Toen een oplossing was gevormd werd het oplosmiddel
verdampt en het residu gekristalliseerd in een mengsel van ethanol
(65 ml) en chloroform (135 ml). Men verkreeg 9,85 g van de gewenste
verbinding (73%), smpt 240°C.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$: C, 45,99; H, 2,81; N, 14,63.

Gevonden: C, 46,00; H, 2,81; N, 14,54.

Trap 3. 1,3-dihydro-6-(trifluormethyl)-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-
2-thion.

Een mengsel van 5- $\left\{[2\text{-amino-4-(trifluormethyl)fenyl}]\text{-methy-}\right.$
 $\left.\text{leen}\right\}$ -2-thioxo-4-imidazolidinon (3,63 g, 12 mmol), pyridinium tosylaat
(1,8 g) en difenylether (5,4 g) werd in een argonatmosfeer op
180°C verhit. Na 18 minuten werd het mengsel afgekoeld, waarna
chloroform (60 ml) werd toegevoegd en het mengsel onder terug-
vloeikoeling werd gekookt. Na 30 min werd de vaste stof afgefil-
treerd en opgelost in een mengsel van water (80 ml) en 10% natrium-
hydroxyde oplossing (5 ml) onder verwarming. Toevoeging van azijn-
zuur gaf een zwaar precipitaat dat werd afgefiltreerd, gewassen met
water en in vacuo gedroogd. Men verkreeg 1,79 g van de gewenste ver-

binding (52%); smpt $> 320^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$: C, 49,07; H, 2,25; N, 15,61.

Gevonden: C, 48,92; H, 2,23; N, 15,58.

(b) 1,3-dihydro-7,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-thion
met formule 39, waarin $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_2=7\text{-CH}_3$ en $\text{R}_3=8\text{-CH}_3$.

Deze verbinding werd bereid volgens reactieschema F door
vervanging van het 2-amino-4-trifluorbenzaldehyde in de procedure
van voorbeeld XXXI(a) door 2-amino-5,6-dimethylbenzaldehyde.

Voorbeeld XXXII

2,3-dimethyl-6-nitrobenzaldehyde

Trap.1. 2,3-dimethyl-6-nitrobenzylamine

Een oplossing van een boraan-tetrahydrofurancomplex (94,6 g,
1,1 mol) in tetrahydrofuran (1100 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd
aan een geroerde oplossing van 2,3-dimethyl-6-nitrobenzonitrile
(96 g, 0,55 mol) in droge tetrahydrofuran (650 ml), hetgeen onder
een argonatmosfeer geschiedde. Na overnacht roeren werd 10% zoutzuur-
oplossing (1300 ml) druppelsgewijze toegevoegd, waarna het mengsel
onder terugvloeiakoeling werd gekookt. Na 30 minuten werd het
tetrahydrofuran afgedestilleerd, het residu gefiltreerd ter verwijde-
ring van onoplosbaar materiaal en het filtraat basisch gemaakt met
geconcentreerde ammoniumhydroxydeoplossing (350 ml). Het mengsel werd
geëxtraheerd met diethylether (2 x 500 ml), waarna de gecombineerde
extracten werden gewassen met water (2x400 ml), gedroogd boven kalium-
carbonaat en geconcentreerd. Men verkreeg 2,3-dimethyl-6-nitrobenzyl-
amine (93,85 g, 95%) als een olie die zonder verdere zuivering als
volgt werd gebruikt.

Trap 2. 2,3-dimethyl-6-nitrobenzeenmethanol.

Natriumnitriet (36,5 g, 0,53 mol) in water (125 ml) werd
druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerd mengsel van 2,3-dimethyl-
6-nitrobenzylamine (63,5 g, 0,35 mol) azijnzuur (165 ml) en water
(165 ml), gekoeld in een ijsbad. Nadat de toevoeging was voltooid,
werd het mengsel 10 minuten geroerd, dan verwarmd tot kamertempe-
ratuur en andermaal 10 minuten geroerd alvorens te worden verdund
met water (1000 ml). Het mengsel werd geëxtraheerd met dichloormethaan
(3 x 500 ml), waarna de gecombineerde extracten werden gedroogd boven
magnesiumsulfaat en geconcentreerd, waarbij een olie werd verkregen,

die in methanol (400 ml) werd opgelost. In de loop van 20 minuten werd 1N natriumhydroxydeoplossing (400 ml) druppelsgewijze toegevoegd. Het methanol werd onder verlaagde druk verwijderd en het residu werd verdund met water (1200 ml) en geëxtraheerd met dichloormethaan (3x700 ml). De gecombineerde extracten werden gedroogd boven magnesiumsulfaat en het oplosmiddel werd verdampt, waarbij 2,3-dimethyl-6-nitrobenzylalcohol (59,3 g, 93%) in de vorm van een bruine vaste stof werd verkregen die in trap 3 zonder verdere zuivering werd gebruikt. Een analytisch monster werd bereid door kristallisatie in hexaan/diethylether; smpt 48-51°C.

Anal. Berekend voor $C_9H_{11}NO_3$: C, 59,66; H, 6,12; N, 7,73.

Gevonden : C, 59,72; H, 6,14; N, 7,67.

Trap 3. 2,3-dimethyl-6-nitrobenzaldehyde

Een oplossing van 2,3-dimethyl-6-nitrobenzeenmethanol (34,88 g, 0,192 mol) in dichloormethaan (150 ml) werd toegevoegd aan een geroerd mengsel van pyridiniumchlorochromaat (62,29, 0,288 mol) in dichloormethaan (250 ml). Het mengsel werd 4 uur krachtig geroerd en vervolgens verdund met diëthylether (500 ml) waarna de organische laag werd gedecanteerd. Het residu werd gewassen met diethylether (500 ml) en de gecombineerde organische oplossing werd gefiltreerd door een prop silicagel (15,2 x 3,8 cm). Verdamping van het oplosmiddel leverde 2,3-dimethyl-6-nitrobenzaldehyde (32,08 g, 93%). Een analytisch monster werd bereid door kristallisatie in diisopropylether en had een smeltpunt van 66-68°C.

Anal. Berekend voor $C_9H_9NO_3$: C, 60,33; H, 5,06; N, 7,82.

Gevonden: C, 60,19; H, 5,27; N, 8,27.

Voorbeeld XXXIII

5-[(6-amino-2,3-dimethylfenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion

5-[(2,3-dimethyl-6-nitrofenyl)methyleen]-2,4-imidazolidinedion (2,40 g, 9,2 mmol) in dimethylformamide (40 ml) werd onder een druk van 4,2 kg/cm² in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool (0,24 g) gehydrogeneerd in een Parr hydrogenerings-toestel. Na 18 uur werd het mengsel gefiltreerd over infusoriënaarde waarna het oplosmiddel in vacuo bij 40°C werd verdampt, waarbij het (eerder in voorbeeld XIX-7 aangeduide) 5-[(6-amino-2,3-dimethylfenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion in de vorm van een partieel hydraat

(2,04 g, 100%) als khakikleurige vaste stof werd verkregen; smpt $> 360^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$: C, 60,76; H, 6,60; N, 17,35, H_2O , 2,82.

Gevonden : C, 60,39; H, 6,59; N, 17,61;

5 H_2O , 2,26.

Voorbeeld XXXIV

1-methyl-5-[(2-amino-6-methylfenyl)methyl]-2,4-imidazolidinedion

Deze verbinding werd volgens de in voorbeeld XIX beschreven
10 procedure bereid uit 1-methyl-5-[(2-methyl-6-nitrofenyl)methyleen]-
2,4-imidazolidinedion.

Voorbeeld XXXV

7,8-dimethyl-1,3,9,9a-tetrahydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 55

15 Een mengsel van 5-[(6-amino-2,3-dimethylfenyl)-methyl]-
2,4-imidazolidinedion (2,52 g, 10 mmol) p-tolueensulfonzuur
(0,25 g) en methanol (50 ml) werd onder een argonatmosfeer gedurende
1 uur onder terugvloei-koeling gekookt. Na afkoeling van het mengsel
werd een grijze vaste stof afgefiltreerd en onder verwarming opgelost
20 in 10% waterstofchloride in methanol. Toevoeging van ether leverde
de gewenste verbinding (die eerder in voorbeeld XX-7 werd aangeduid)
als het hydrochloride (1,68 g, 87%); smpt $> 230^{\circ}\text{C}$.

Anal. Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$: C, 57,26; H, 5,61; N, 16,70.

Gevonden: C, 56,92; H, 5,48; N, 16,44.

25 NMR ($\text{DMSO}-d_6$): delta 2,20 (3H, s, CH_3), 2,27 (3H,
s, CH_3), 2,80 (1H, t, $J=14\text{Hz}$, benzylic H), 3,34 (1H, dd, $J=14\text{Hz}$, $J'=8\text{Hz}$,
benzylic H), 4,84 (1H, dd, $J=14\text{Hz}$, $J'=8\text{Hz}$, $\text{CH}\cdot\text{CO}$), 7,18
(1H, d, $J=9\text{Hz}$, aromatisch H), 7,31 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisch H)
en 9,22 (2H, s, NH).

Voorbeeld XXXVI

1,3,9a-tetrahydro-1,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 56

5 Deze verbinding werd volgens de in voorbeeld XX beschreven
procedure bereid uit 1-methyl-5-[(2-amino-6-methylfenyl)methyl]-
2,4-imidazolidine; smpt 340-345°C. (ontleding).

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{13}N_3O \cdot HCl$: C, 57,27; H, 5,61; N, 16,70.

Gevonden : C, 57,47; H, 5,55; N, 16,64.

Voorbeeld XXXVII

10 1,3-dihydro-7,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on met formule 57

5-[(2,3-dimethyl-6-nitrofenyl)methyleen]-2,4-imidazolidinedion
(19,95 g, 76 mmol) in dimethylformamide (350 ml) werd onder een druk
van 4,2 kg/cm² in tegenwoordigheid van 10% palladium op houtskool (3 g)
gehydrogeneerd in een parr hydrogeneringstoestel. Toen geen water-
15 stof meer was opgenomen, werd het mengsel over kiezelgoer gefil-
treerd waarna het oplosmiddel werd verdampt onder achterlating
van een vaste stof, die werd gesuspenderd in refluxende methanol.
(1 liter). Jodium (19,4 g, 76 mmol) werd in de loop van 5 minuten
portiegewijze toegevoegd, waarna het mengsel 15 minuten onder terug-
20 vloeikoeling werd gekookt alvorens in vacuo tot ongeveer 100 ml te
worden geconcentreerd. Een oplossing van natriumthiosulfaat (21 g) en
natriumcarbonaat (11 g) in water (300 ml) werd onder krachtig roeren
toegevoegd, hetgeen een beige precipitaat opleverde, dat werd ver-
zameld, gewassen met water en aan de lucht gedroogd (15,7 g). Dit
25 werd gecombineerd met ruw produkt dat afkomstig was van proeven, die
op 40 g en 4,16 g uitgangsmateriaal waren uitgevoerd, gesuspenderd in
heet (80°C) water, gefiltreerd, gesuspenderd in refluxende methanol
en gefiltreerd. Kristallisatie in dimethylaceetamide leverde de
gewenste verbinding in een hoeveelheid van 53,4 g, 65%; smeltpunt > 300°C.

30 Anal. Berekend voor $C_{12}H_{11}N_3O$: C, 67,59; H, 5,20; N, 19,71.

Gevonden: C, 67,28; H, 5,20; N, 19,51.

NMR (DMSO-d₆): delta 2,41 (3H, s, CH₃), 2,48 (3H, s, CH₃), 7,31
(1H, d, J=8Hz, aromatisch H), 7,55 (1H, d, J=8Hz, aromatisch H)
en 7,61 (1H, s, aromatisch H).

35

0001053

Voorbeeld XXXVIII

5-[(5-ethoxy-2-nitrofenyl)methyleen]-2,4-imidazolidinedion

Deze verbinding werd als een enkel geometrisch isomeer verkregen door reactie van 2-nitro-5-ethoxybenzaldehyde met imidazolidinedion volgens reactieschema D (voorbeeld XVIII); opbrengst 51%; smpt 243-245°C.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{11}N_3O_5$: C, 51,99; H, 4,00; N, 15,16.

Gevonden: C, 51,78; H, 4,05; N, 14,91.

Voorbeeld XXXIX

10 5-{[5-(1-methylethoxy)-2-nitro]-methyleen}-2,4-imidazolidinedion

Deze verbinding werd als een enkel geometrisch isomeer verkregen door reactie van 2-nitro-5-(1-methylethoxy)-2-benzaldehyde volgens reactieschema D (voorbeeld XVIII). Opbrengst 69%; smpt 223-230°C.

Anal. Berekend voor $C_{13}H_{13}N_3O_5$: C, 53,61; H, 4,50; N, 14,43.

15 Gevonden: C 53,55; H, 4,43; N, 14,25.

Voorbeeld XL

1,3-dihydro-7-ethoxy-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
met formule 58

20 Deze verbinding (eerder aangeduid in voorbeeld XV-7) werd op analoge wijze als in voorbeeld XII beschreven bereid uit 5-[(5-ethoxy-2-nitrofenyl)methyleen]-2,4-imidazolidinedion. Opbrengst 43%; smpt >320°C.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{11}N_3O_2$: C, 62,88; H, 4,84; N, 18,33.

Gevonden : C 62,68; H, 4,92; N, 18,16.

25 NMR (DMSO- d_6): delta 1,36 (3H, t, J=7Hz, OCH_2CH_3), 4,04 (2H, q, OCH_2CH_3), 6,97 (1H, dd, J=9Hz, J'=2,6Hz, aromatisch H ortho t.o.v.OEt), 7,08 (1H, d, J=2,6 Hz, aromatisch H ortho t.o.v. OEt), 7,26 (1H, s, aromatisch H ortho t.o.v.NCO), 7,64 (1H, d, J=9Hz, aromatisch H meta t.o.v. OEt).

30 Voorbeeld XLI

1,1-dimethylethyl-[2-formyl-5-(trifluormethyl)fenyl]carbamaat
(a) 1,1-dimethylethyl-[5-(trifluormethyl)fenyl]carbonaat

Een mengsel van 3-aminobenzotrifluoride (16 g, 0,1 mol) en en di-tert.butyldicarbonaat (32 g, 0,15 mol) en tetrahydrofuran

(THF) (25 ml) werd gedurende 90 minuten bij kamertemperatuur geroerd en daarna gedurende 90 minuten onder terugvloei-koeling gekookt. Het mengsel werd verdund met water (10 ml) en na overnacht staan in vacuo geconcentreerd. Het residu werd opgelost in hexaan
5 (100 ml) onder reflux, behandeld met geactiveerde kool, gefiltreerd en gedurende 16 uren tot 0°C gekoeld. Filtratie leverde de gewenste verbinding (opbrengst van een aantal proeven (75-80%); smeltpunt 75-76°C.

Anal. Berekend voor $C_{12}H_{14}F_3NO_2$: C, 55,17; H, 5,40; N, 5,36.

10 Gevonden: C, 55,13; H, 5,45; N, 5,33.

(b) 1,1-dimethylethyl-[2-formyl-5-(trifluormethyl)fenyl]carbamaaat.

Een 1,45 M oplossing van s-butyllithium in THF (15 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd aan een onder een argonatmosfeer op -40°C gehouden oplossing van 1,1-dimethylethyl-[(5-trifluormethyl)fenyl]-carb-
15 bonaat (2,61 g, 10 mmol) in droge THF (40 ml). Na 40 minuten werd N,N-dimethylformamide (1,15 ml, 15 mmol) toegevoegd, waarna het mengsel 10 minuten bij -40°C werd geroerd alvorens te worden verdund met diethylether (30 ml). Het mengsel werd gewassen met
20 10% 's azijnzuuroplossing (30 ml) en verzadigde natriumchlorideoplossing (30 ml) gedroogd boven magnesiumsulfaat en in vacuo geconcentreerd. Het residu werd gechromatografeerd over een silica-kolom onder toepassing van een mengsel van hexaan en ethylacetaat (95:5) als elueermiddel. Men verkreeg de gewenste verbinding in een opbrengst van 70-84%.

25 Anal. Berekend voor $C_{13}H_{14}F_3NO_3$: C, 53,98; H, 4,87; N, 4,84.

 Gevonden: C, 53,67; H, 4,87; N, 4,85.

Voorbeeld XLII

Diethyl 1-methyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat

Een mengsel van 1-methylimidazolidine-2,4-dion (202,5 g, 1,8 M) en ijsazijn (1 liter) werd in een oliebad tot 90°C
30 verwarmd. Een druppeltrechter werd gevuld met broom (311,5 g, 100 ml, 1,95 M) en daarvan werd een geringe hoeveelheid toegelaten in het reactiemengsel. Na verdwijning van de oranje-kleur werd de rest van het broom druppelsgewijze toegevoegd met een zodanige snelheid, dat
35 onmiddellijk ontkleuring optrad. Na voltooiing van de toevoeging werd

het mengsel 60 minuten bij 90°C geroerd, afgekoeld tot kamertemperatuur en overnacht geroerd. Het azijnzuur werd gedecanteerd van een wit precipitaat en in vacuo geconcentreerd, waarna het residu werd samengevoegd met het precipitaat en gesuspenderd in diethylether. (ongeveer 2 liter). Triethylfosfiet (295 g, 320 ml, 1,8 M) werd portie-
5 gewijze onder roeren toegevoegd. Er trad een exotherme reactie op, die door koeling van het reactievat met leidingwater in de hand werd gehouden. Er resulteerde een oplossing, die bij voortgezet roeren een wit precipitaat opleverde. Na 60 minuten staan werd het mengsel
10 uitgegoten in diethylether (4 liter) en overnacht met rust gelaten. Filtratie leverde de gewenste verbinding (331,7 g, 75%, smeltpunt 95-96°C. Een analytisch monster, gekristalliseerd in methanol/ethanol had een smeltpunt van 95-96°C.

Anal. Berekend voor $C_8H_{15}N_2O_5P$: C, 38,41; H, 6,04; N, 11,20.

15 Gevonden : C, 38,22; H, 6,07; N, 11,04

De volgende 5-fosfonaathydantoïne tussenprodukten kunnen op analoge wijze worden bereid door vervanging van het 1-methylimidazolidine-2,4-dion door het geschikte imidazolidine-2,4-dion:

diethyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat, smpt 161-163°C,
20 gekristalliseerd in ethanol,
diethyl 1-ethyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat,
diethyl 1-propyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat;
diethyl 1-isopropyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat,
diethyl 1-butyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat,
25 diethyl 1-isobutyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat,
diethyl 1-tert-butyl-2,4-dioxoimidazolidine-5-fosfonaat.

C O N C L U S I E S

1. Verbinding met de op het formuleblad afgebeelde formule 19,
waarin
R₁ halogeen, laag alkyl, laag alkoxy of trifluormethyl,
R₂ waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy,
5 R₃ waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy en
R₄ waterstof of laag alkyl
 voorstellen of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
2. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door formule 59
waarin
10 R₁ halogeen, laag alkyl, laag alkoxy of trifluormethyl,
R₂ waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy en
R₃ waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy
 voorstellen, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
3. 8-chloor-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on of
15 een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
4. 7-fluor-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on of
 een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
5. 8-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on of
 een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
- 20 6. 7-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on of een
 farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
7. 7-chloor-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on of een
 farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
8. 1,3-dihydro-6,7-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2 of een
25 farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
9. 1,3-dihydro-7,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on of een
 farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
10. 1,3-dihydro-7-chloor-6-methyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
- 30 11. 1,3-dihydro-8-methoxy-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on of een farmaceutis
 aanvaardbaar zout daarvan.
12. 1,3-dihydro-8-chloor-7-methyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on
 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
13. 7-chloor-1,3-dihydro-6,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chino-
35 lin-2-on of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

14. 7-methoxy-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
15. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door 1,3-dihydro-6,7-dimethoxy-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
- 5 16. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door 7-broom-1,3-dihydro-6,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
17. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door 7-broom-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
18. Verbinding volgens conclusie 1 gekenmerkt door
- 10 1,3-dihydro-7-(1-methylethoxy)-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
19. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door 1,3-dihydro-6,7,8-trimethoxy-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
20. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door 1,3-dihydro-6-(trifluormethyl)-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
- 15 21. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door 1,3-dihydro-1,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
22. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door 1,3-dihydro-1,7-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
23. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door 1,3-
- 20 dihydro-7-methoxy-1-methyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
24. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door 1,3-dihydro-1,7,8-trimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
25. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door 1,3-dihydro-7-ethoxy-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
- 25 26. Verbinding met formule 38B, waarin
- R_1 halogeen, laag alkyl, laag alkoxy of trifluormethyl,
- R_2 waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy,
- R_3 waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy en
- R_4 waterstof of laag alkyl voorstellen.
- 30 27. Verbinding volgens conclusie 26, gekenmerkt door 8-methyl-1,3,9,9a-tetrahydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
28. Verbinding volgens conclusie 26, gekenmerkt door 7,8-dimethyl-1,3,9,9a-tetrahydro-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.
29. Verbinding volgens conclusie 26, gekenmerkt door
- 35 1,3,9,9a-tetrahydro-1,8-dimethyl-2H-imidazo[4,5-b]chinolin-2-on.

30. Verbinding met formule 39, waarin
R₁ halogeen, laag alkyl, laag alkoxy of trifluormethyl;
R₂ waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy;
R₃ waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy en
5 R₄ waterstof of laag alkyl
voorstellen of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
31. Werkwijze voor het inhibiteren van fosfodiesterase en bloed-
plaatjesaggregatie in een zoogdier, gekenmerkt door toedie-
ning van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding
10 volgens conclusie 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
32. Werkwijze voor het verhogen van de hartinotrope activi-
teit, gekenmerkt door toediening aan een warmbloedig dier, dat
een dergelijke behandeling nodig heeft, van een therapeutisch effec-
tieve hoeveelheid van een verbinding volgens conclusie 1, of een farma-
15 ceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
33. Farmaceutische compositie, gekenmerkt door een therapeutisch
effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens conclusie 1 of
een farmaceutisch aanvaardbaar zuur additiezout daarvan, en een far-
maceutische drager.
- 20 34. Werkwijze ter bereiding van een verbinding met formule 19,
waarin R₁ halogeen, laag alkyl, laag alkoxy of trifluormethyl,
R₂ waterstof, halogeen, laag alkyl of laag alkoxy; R₃ waterstof,
halogeen, laag alkyl of laag alkoxy en R₄ waterstof of laag alkyl
voorstellen of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, met het
25 kenmerk, dat
- (a) een gesubstitueerd hydantoïne met formule 38 waarin a en b waterstof
voorstellen of samen een covalente binding vormen, en R₁, R₂, R₃
en R₄ de eerder genoemde betekenis hebben, wordt gereduceerd, en
(b) het gereduceerde materiaal zo nodig met een oxydatiemiddel
30 wordt behandeld, of
- (c) een verbinding met formule 38B waarin R₁, R₂, R₃ en R₄ de
eerder genoemde betekenis hebben, wordt gedehydrogeneerd, of
(d) een thioverbinding met formule 39, waarin R₁, R₂, R₃ en R₄
de eerder genoemde betekenis hebben, wordt gealkyleerd met een
35 verbinding met de formule R₅X, waarin R₅ laag alkyl voorstelt en
X een verlatende groep is, zoals mesylaat, tosylaat, fosfaat,
sulfaat en halogeen, onder vorming van een gealkyleerde thio-
verbinding met formule 40, waarin R₁, R₂, R₃, R₄ en R₅ de

vorengenoemde betekenis hebben, gevolgd door

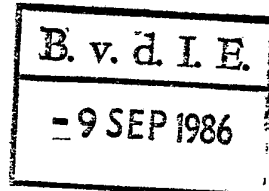
- (e) omzetting van de verbinding met formule 40 in een verbinding met formule 19, en desgewenst
- (f) omzetting van een verbinding met formule 19 in een farmaceutisch aanvaardbaar zout.

5

35. Werkwijze ter bereiding van een verbinding met formule 38B, met het kenmerk, dat een hydantoïne met formule 38 wordt gereduceerd onder vorming van een verbinding met formule 38A, waarin a en b waterstof voorstellen en R_1, R_2, R_3, R_4 de voor formule 38 genoemde betekenis hebben, gevolgd door cyclisering van de verbinding met formule 38A tot een verbinding met formule 38B, waarin R_1, R_2, R_3 en R_4 de genoemde betekenis hebben.

10

-56-

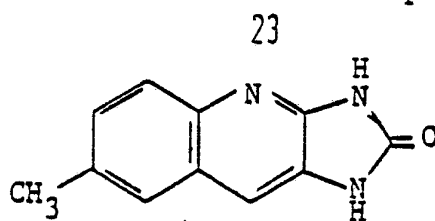
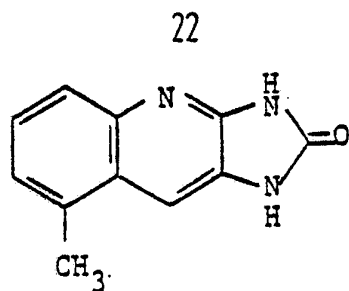
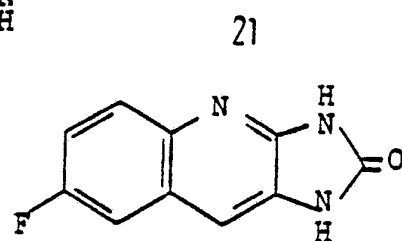
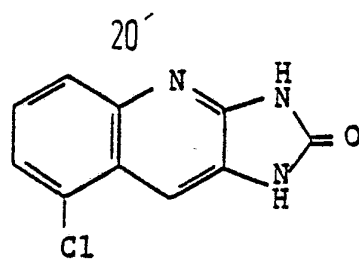
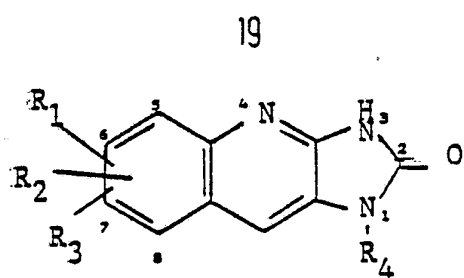
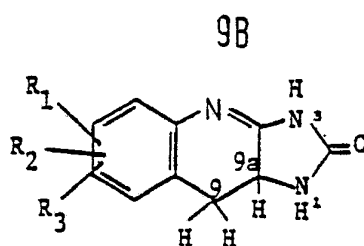
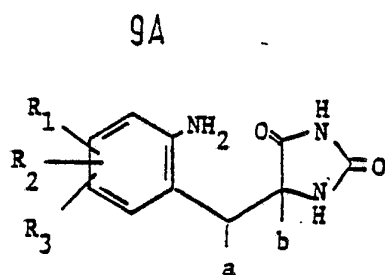
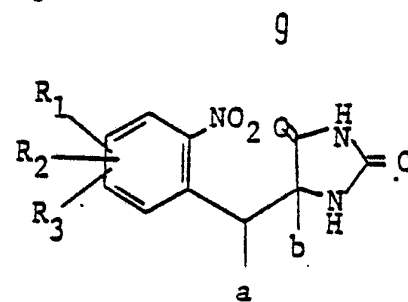
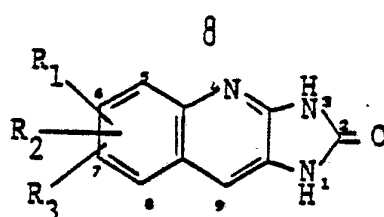
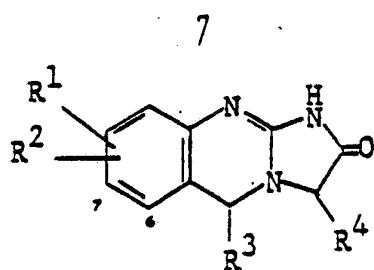
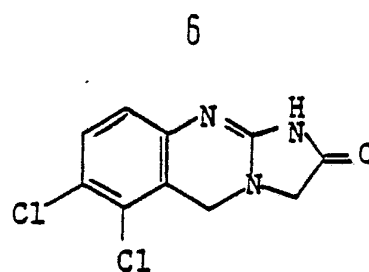
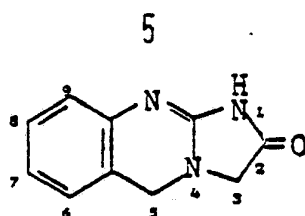
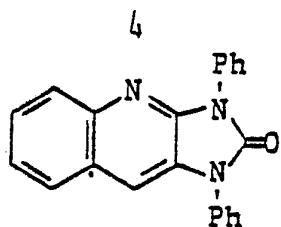
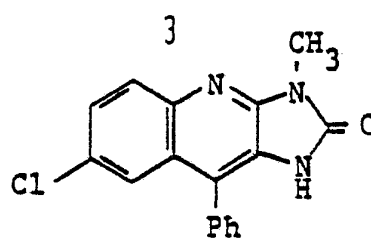
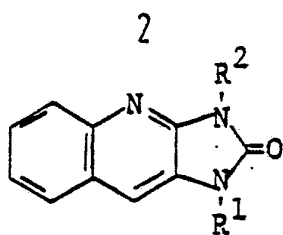
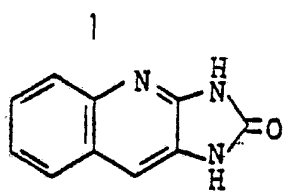


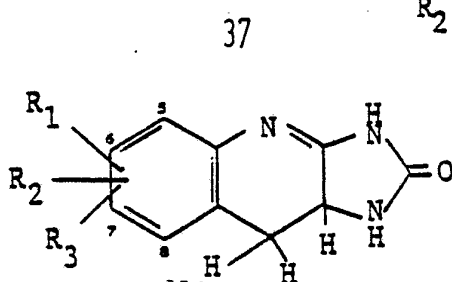
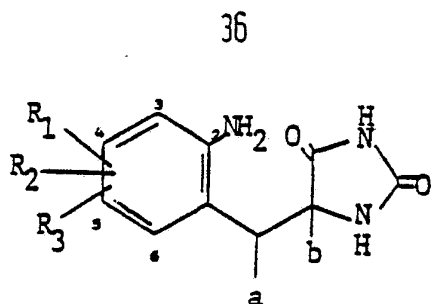
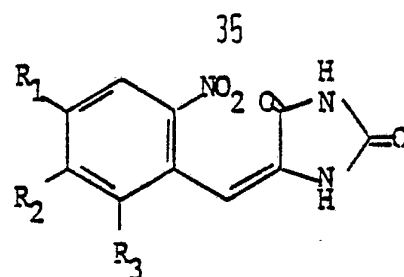
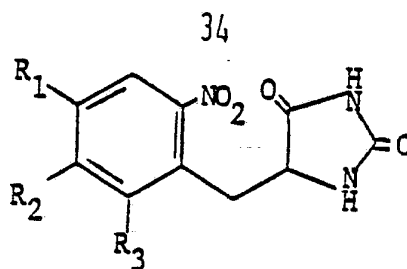
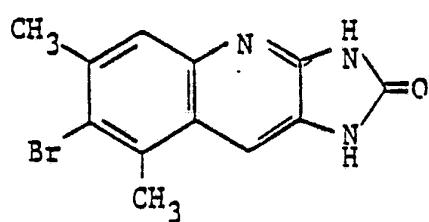
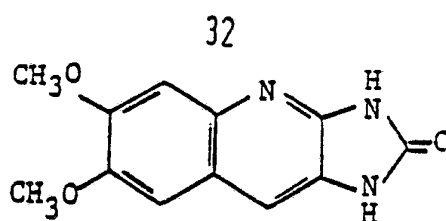
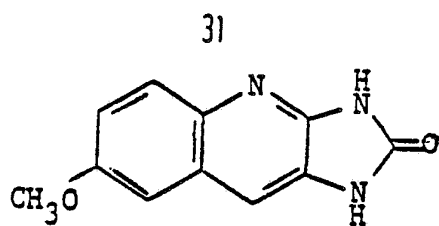
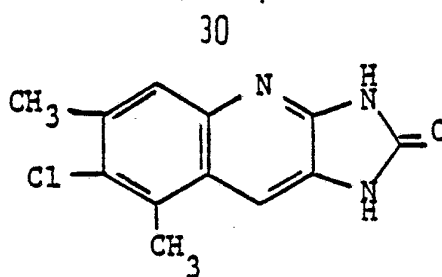
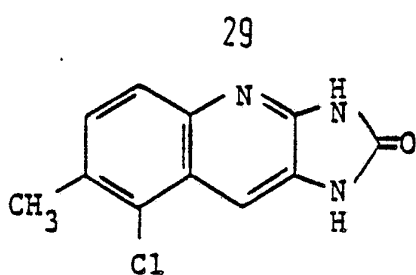
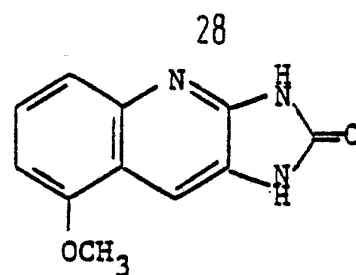
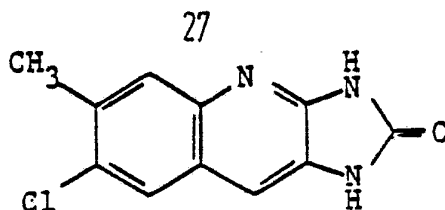
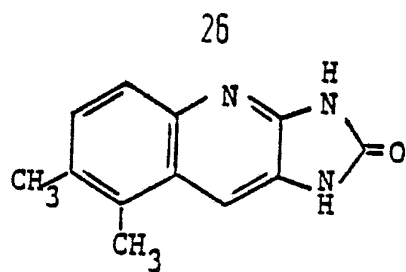
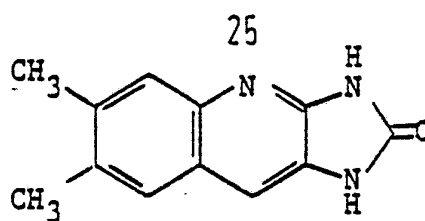
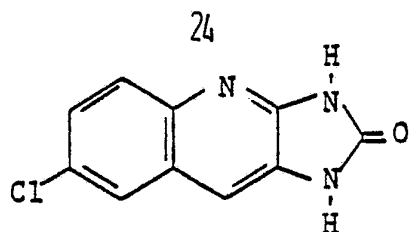
Wijziging (en) van erratum(a) in de beschrijving,
behorende bij octrooiaanvraag no. 8601053
voorgesteld door aanvrager(ster) onder datum 5 september 1986

-000-

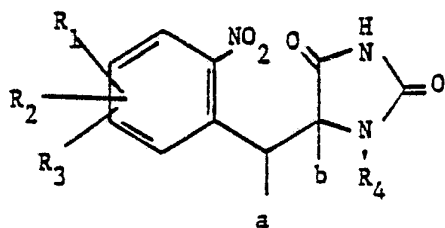
- Op blz. 1, regel 11 en blz. 33, regel 15 wordt "Polanaise" gewijzigd in "Polonaise"
- Op blz. 8, regel 30 wordt "pyrimidol" gewijzigd in "pyridamol"
- Op blz. 21, regel 24; blz. 23, regel 5; en blz. 28, regels 19 en 28 wordt "nitro" gewijzigd in "nitrofenyl"
- Op blz. 33, regel 29 wordt "4,5-dihydrochinoline" gewijzigd in "1,3,9,9a-tetrahydrochinoline"
- Op blz. 38, regel 4 wordt "aromatisch ortho" gewijzigd in "aromatische H ortho"
- Op blz. 44, regels 1 en 8 wordt "1,1-dimethyl" gewijzigd in "1,1-dimethyl-ethyl"
- Op blz. 49, regel 32 en blz. 50, regels 14 - 15 wordt "carbonaat" gewijzigd in "carbamaat"

8601053

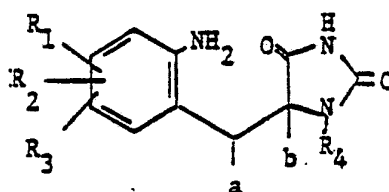




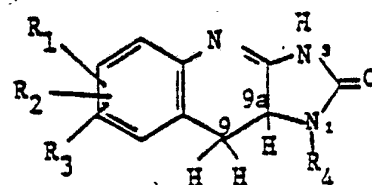
38



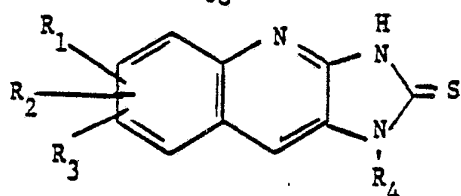
38A



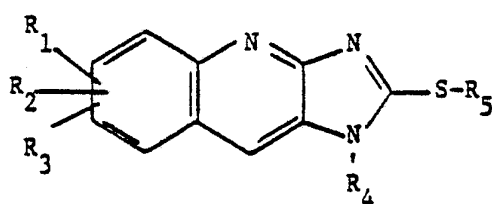
38B



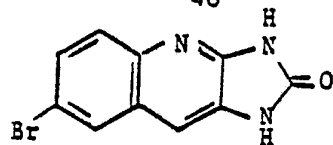
39



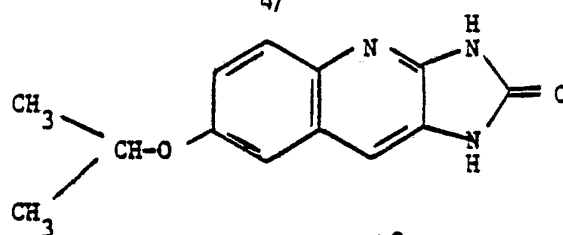
40



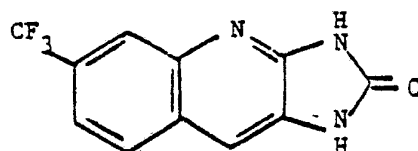
46



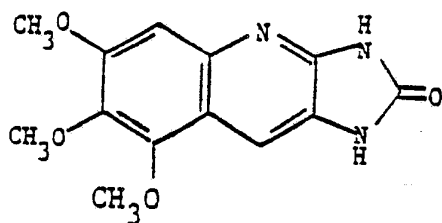
47



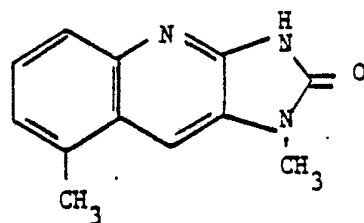
49



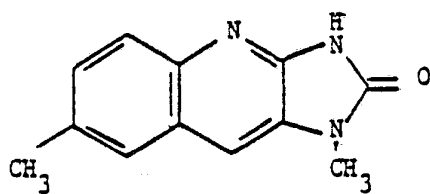
48



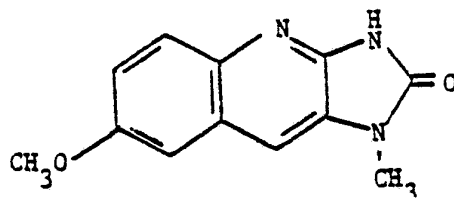
50



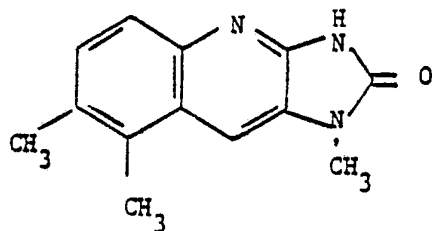
51



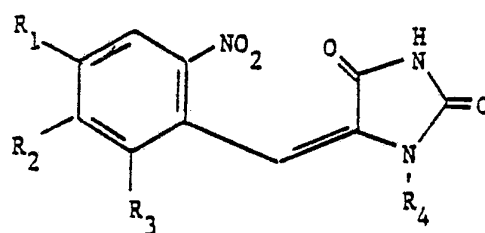
52

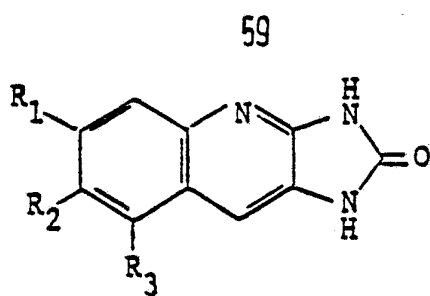
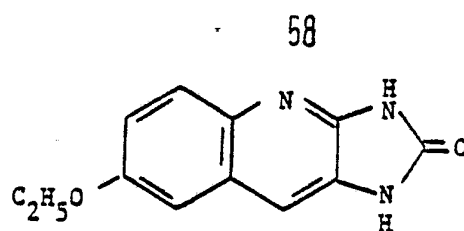
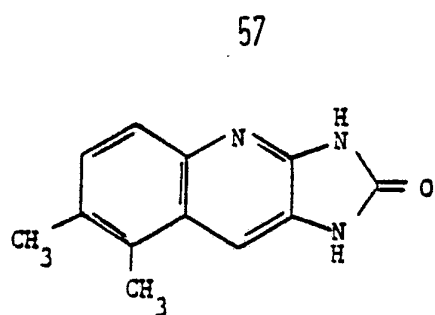
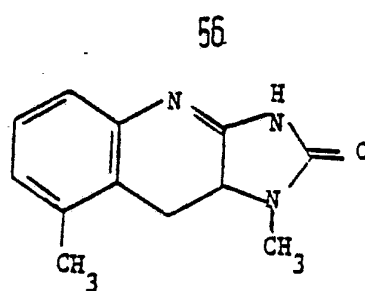
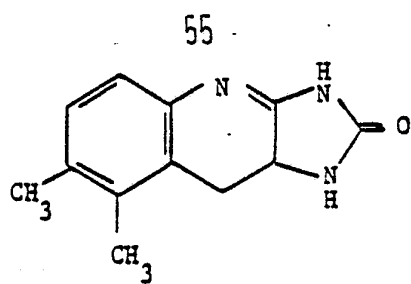


53



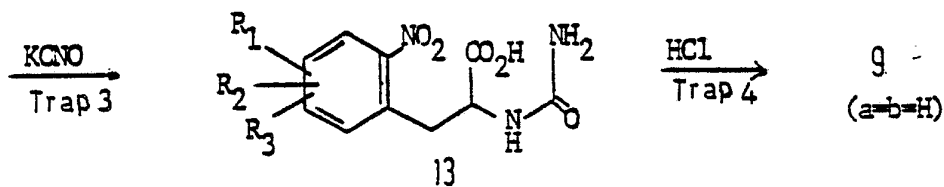
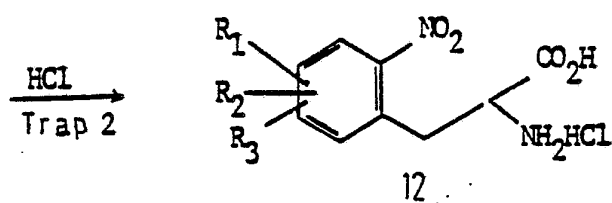
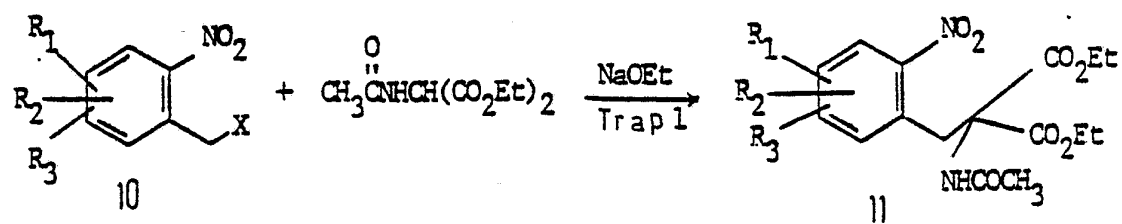
54



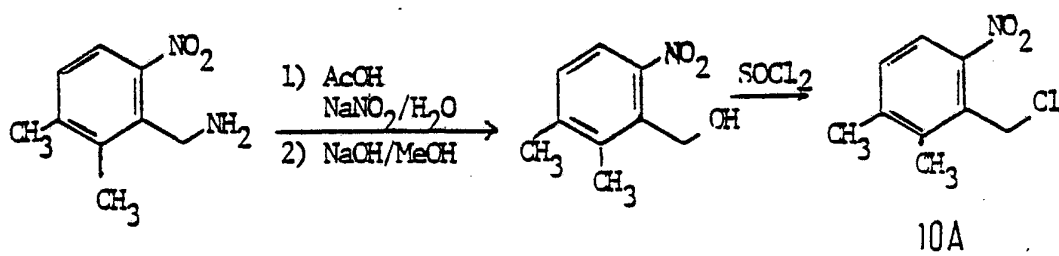
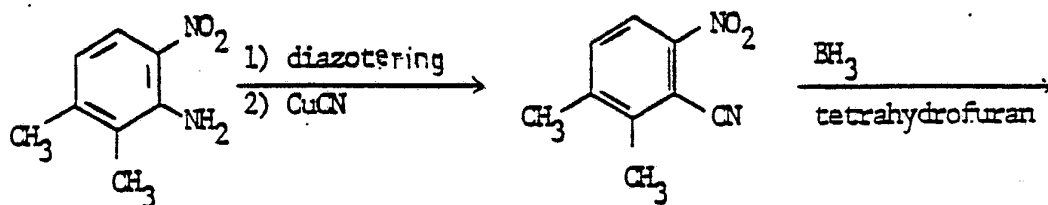


000055

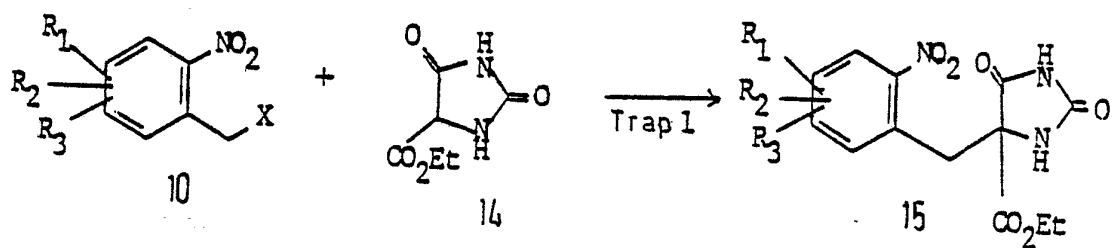
A



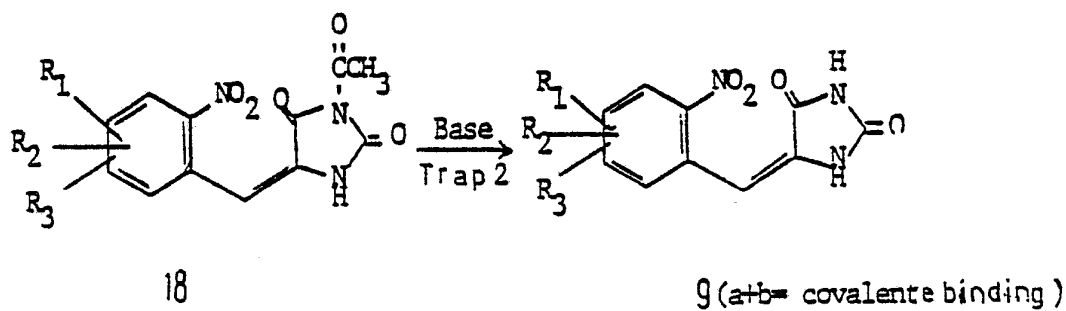
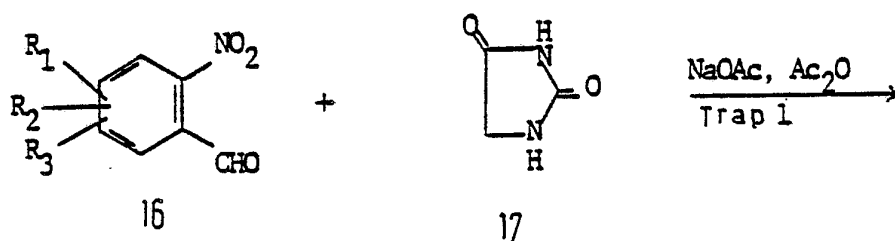
B



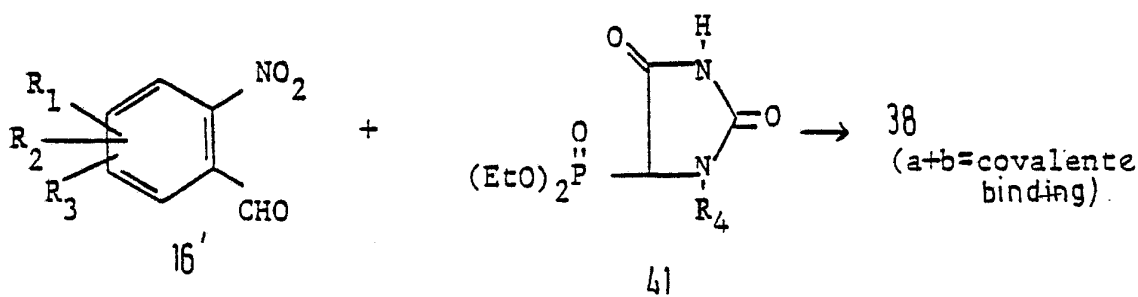
C



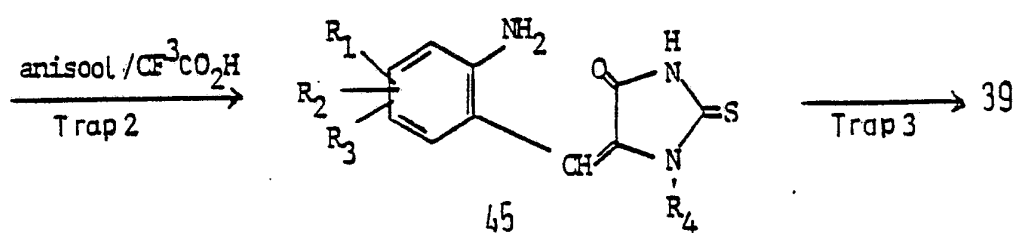
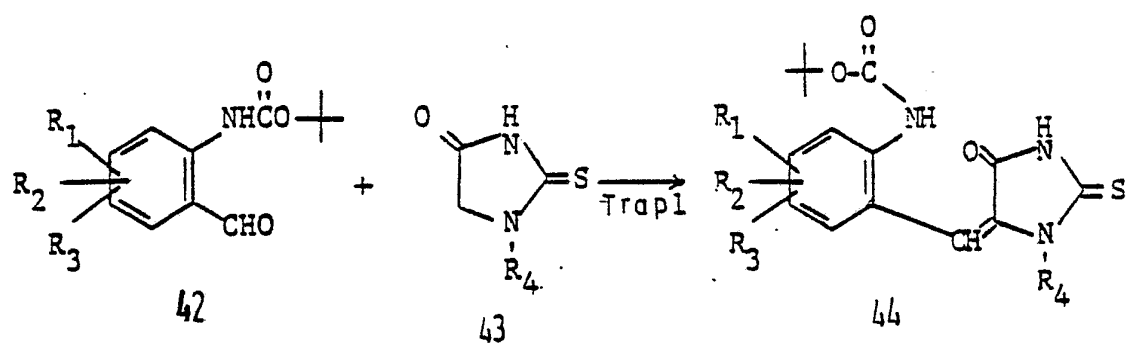
D



E



F



G

