



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132198

(51) Int. Cl.² C 07 D 217/04, C 07 C 143/835

(21) Patentsøknad nr. 1446/70

(22) Inngitt 16.04.70

(23) Løpedag 16.04.70

(41) Alment tilgjengelig fra 19.10.70

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 23.06.75

(30) Prioritet begjært 17.04.-69, 05.01.-, 10.03.70, Forbundsrepublikken
Tyskland, nr. P 19 19 570, P 20 00 339, P 20 11 126

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av farma-
søytisk aktive isokinolinderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG, DR. KARL,
Birkendorfer Strasse 65,
D-795 Biberach an der Riss,
Forbundsrepublikken Tyskland.

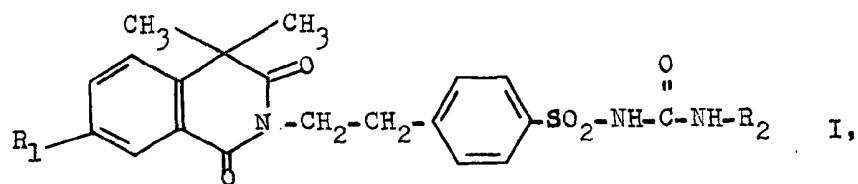
(72) Oppfinner KUTTER, Eberhard,
GRISS, Gerhart,
GRELL, Wolfgang,
KLEEMANN, Manfred,
795 Biberach/Riss, Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

132198

Oppfinnelsens gjenstand er en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye isokinolinderivater av den generelle formel



i hvilken

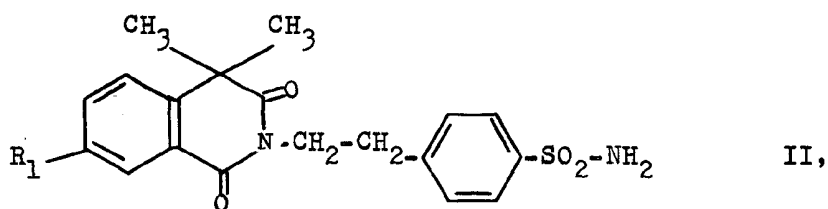
R_1 er et hydrogen-, klor-, bromatom eller en alkoksyrest med 1 - 4 karbonatomer og

132198

R_2 er cykloheksyl- eller adamantyl-(1)-resten, og disses alkalialter, hvilke utmerker seg ved en meget god blodsukkersenkende virkning i lave doser og med en lav toksisitet og liten bivirkning på blodtrykket.

Fremstillingen av de nye forbindelser etter den generelle formel I finner sted etter følgende fremgangsmåte:

a) Ved omsetning av et sulfonamid av den generelle formel



i hvilken

R_1 er som foran definert, fortrinnsvis et alkalisk salt herav, med et isocyanat av formelen

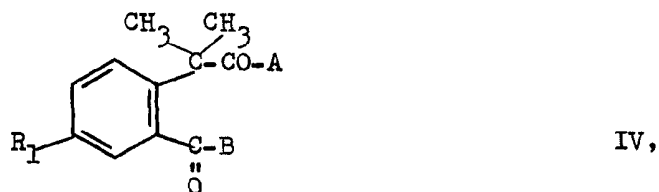


i hvilken

R_2 har de foran angitte betydninger.

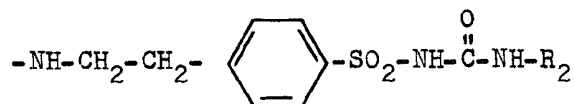
Reaksjonen gjennomføres fortrinnsvis på den måte at et sulfonamid av formelen II først oppløses i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis i et dipolart aprotisk oppløsningsmiddel, eksempelvis i dimetylformamid, aceton eller N-metylpyrrolidon, deretter overføres til vedkommende alkalisk salt, hensiktsmessig med en sterk vannfri base, f.eks. med et alkoholat som kalium-tert.-butylat, et alkalihydrid eller alkalihydroksyd, og i tilslutning hertil tilsettes under kjøling et isocyanat av formelen III. Reaksjonen tilendebringes deretter ved lav eller moderat forhøyete temperaturer, fortrinnsvis imidlertid ved temperaturer mellom -5°C og romtemperatur.

b) Cyklisering av en forbindelse av den generelle formel



i hvilken

R_1 er som foran definert og en av restene A eller B betyr en gruppe av den generelle formel

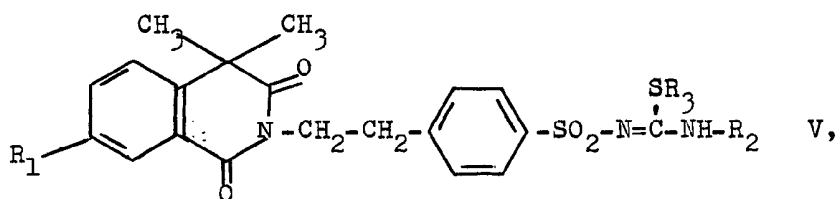


i hvilken

R_2 er som foran definert, og den annen av restene A eller B betyr en hydroksylgruppe eller en eventuelt in situ dannet reaksjonsdyktig rest, eksempelvis et halogenatom, en alkoksy-, acyloksy- eller aminogruppe.

Omsetningen gjennomføres eventuelt i et oppløsningsmiddel, f.eks. i toluen, pyridin, dimetylformamid eller i en alkohol, og hensiktsmessig mellom 0 og 200°C. Betyr resten A eller B en hydroksylgruppe så gjennomføres omsetningen fortrinnsvis i nærvær av et vannborttrekkende middel, f.eks. i nærvær av cykloheksylkarbodiimid, fosforoksyklorid, fosforpentaklorid eller en syre, eller i forbindelse med en vannutskiller. Omsetningen kan også gjennomføres på den måte at en utgangsforbindelse av den generelle formel IV anvendes uten at den på forhånd er isolert.

c) Erstatning av svovelatomet med et oksygenatom i et isokinolintiourinstoff av den generelle formel



i hvilken

R_1 og R_2 er som tidligere definert og

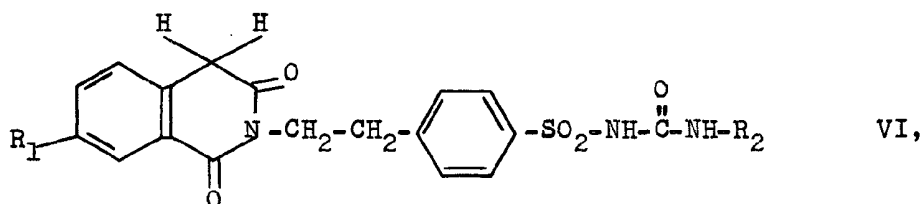
R_3 betyr et hydrogenatom eller en eventuelt substituert alkyl-, aralkyl- eller arylrest.

Erstatningen av et svovelatom med et oksygenatom finner sted ved hjelp av et oksydasjonsmiddel, f.eks. ved hjelp av hydrogenperoksyd, kaliumpermanganat eller jod, hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som iseddik og ved temperaturer mellom 0 og 50°C eller, i tilfelle R_3 er et hydrogenatom, også ved hjelp av et tungmetalloksyd som kvikksølv (II) oksyd, hensiktsmessig i et inert oppløsningsmiddel som benzen og ved forhøyete temperatu-

132198

rer, eksempelvis ved koketemperaturen for det anvendte oppløsningsmiddel.

d) Metylering av en forbindelse av den generelle formel

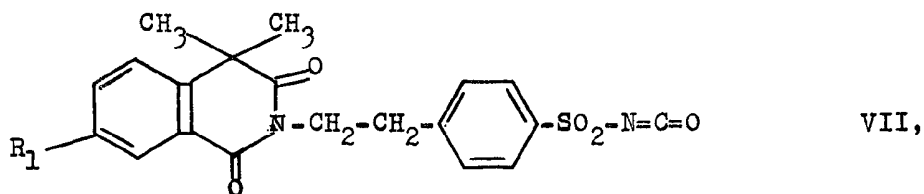


i hvilken

R_1 og R_2 er som tidligere definert, eller dennes alkalisalt.

Omsetningen gjennomføres med et metyleringsmiddel, f.eks. ved hjelp av metyljodid, fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som dimetylformamid og hensiktsmessig i nærvær av en base, som f.eks. et alkalialkoholat, alkalihydroksyd eller -karbonat, eksempelvis mellom 0 og 120°C. Omsetningen kan også gjennomføres uten oppløsningsmiddel.

e) Omsetning av et sulfonylisocyanat av den generelle formel



i hvilken

R_1 har den foran angitte betydning, med et amin av den generelle formel



i hvilken

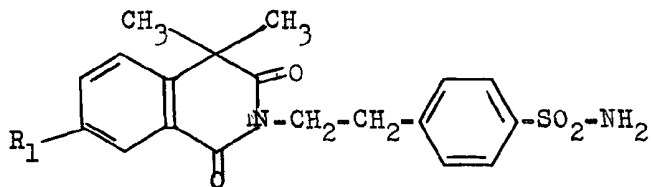
R_2 er som foran definert.

Omsetningen finner fortrinnsvis sted i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. i benzen og ved temperaturer inntil koketemperatur for det anvendte oppløsningsmiddel. Et amin av den generelle formel VIII kan imidlertid samtidig også tjene som oppløsningsmiddel.

f) Omsetning av et sulfonamid av den generelle

132198

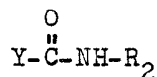
formel



II,

i hvilken

R_1 er som foran definert, eller dets alkalisk salt, med en forbindelse av den generelle formel



IX,

i hvilken

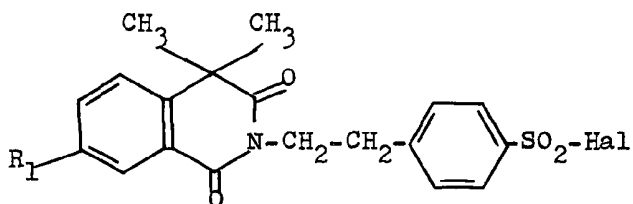
R_2 er som foran definert og

Y er et halogenatom, en aminogruppe eller

en med en eventuelt substituert alkyl-, aralkyl- eller arylrest substituert hydroksey- eller merkaptogruppe.

Reaksjonen gjennomføres eventuelt i nærvær av en anorganisk base, f.eks. kaliumkarbonat, i smeltet tilstand, eksempelvis ved temperaturer mellom 50 og 200°C, eller i et inert oppløsningsmiddel som dimetylformamid, fortrinnsvis i nærvær av en base, f.eks. et alkalialkoholat, og ved lave temperaturer, eksempelvis mellom 0 og 50°C.

g) Omsetning av et sulfonsyrehalogenid av den generelle formel

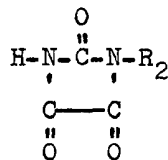


X,

i hvilken

R_1 er som foran definert og

Hal betyr et klor- eller bromatom, med en parabansyre av den generelle formel



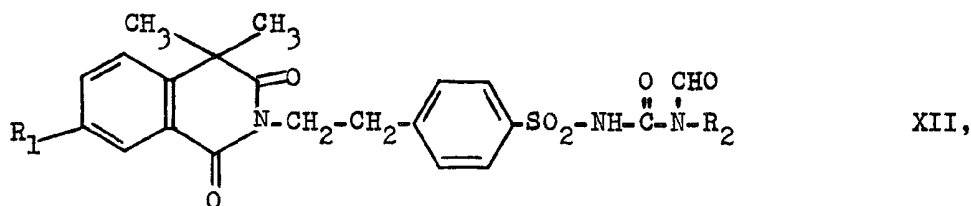
XI,

132198

i hvilken

R_2 har den foran angitte betydning, og tilsluttende hydrolyse.

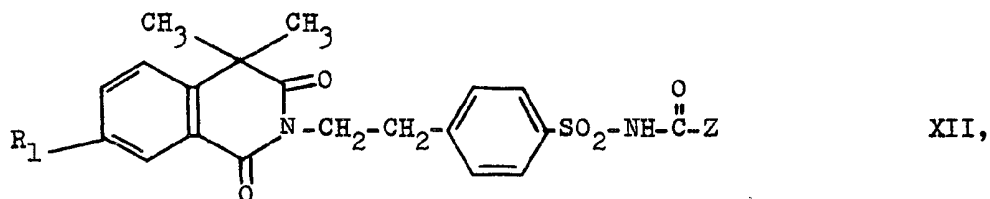
Omsetningen finner hensiktsmessig sted i et vannfritt oppløsningsmiddel f.eks. i absolutt benzen eller toluen og i nærvær fordelaktig av den støkiometriske mengde av en anorganisk eller tertiær organisk base, f.eks. trietylamin, ved forhøyete temperaturer, eksempelvis ved koketemperatur for det anvendte oppløsningsmiddel, og etterfølgende hydrolyse av den erholdte sulfonylforbindelse av parabansyren, og omsetningen kan finne sted såvel surt som alkalisk. Gjennomfører man den etterfølgende hydrolyse under milde betingelser, eksempelvis ved romtemperatur, så får man et mellomprodukt av den generelle formel



i hvilken

R_1 og R_2 har den foran angitte betydning, hvilken i tilslutning hertil, eksempelvis ved forhøyete temperaturer, underkastes en fullstendig hydrolyse.

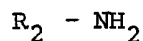
h) Omsetning av en forbindelse av den generelle formel



i hvilken

R_1 har den foran anførte betydning, og

Z betyr et halogenatom, en hydroksy- eller merkaptogruppe som er substituert med en eventuelt substituert alkyl-, aralkyl- eller arylrest eller en eventuelt mono- eller disubstituert aminorest, f.eks. en morfolinrest, omsettes med et amin med den generelle formel



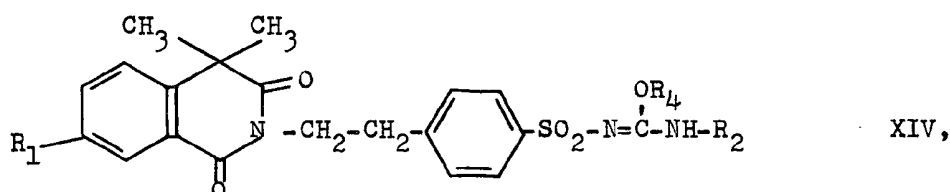
VIII,

i hvilken

R_2 er som foran definert.

Omsetningen gjennomføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel, som dioksan eventuelt i nærvær av en organisk base eller en tertiær organisk base, f.eks. trietylamin, ved temperaturer mellom 0 og 200°C, fortrinnsvis imidlertid ved koketemperaturen for det anvendte oppløsningsmiddel. Ved omsetningen kan også et amin av den generelle formel VIII selv tjene som oppløsningsmiddel, dessuten kan det være av fordel når omsetningen gjennomføres i nærvær av et reaksjonspåskyndende stoff, f. eks. i nærvær av et salt av aminet av den generelle formel VIII, som f.eks. dets acetat.

i) Dealkylering av et urinstoff av den generelle formel



i hvilken

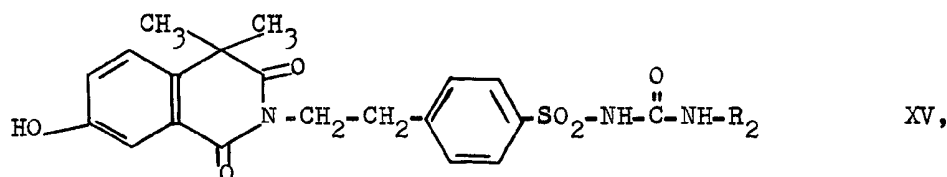
R_1 og R_2 har den tidligere angitte betydning og

R_4 er en eventuelt substituert alkyl-, aryl- eller aralkylrest.

Omsetningen gjennomføres fortrinnsvis i et vanlig oppløsningsmiddel, f.eks. i vann/dioksan, og i nærvær av en syre, eksempelvis i nærvær av konsentrert saltsyre, som selv kan tjene som oppløsningsmiddel, med forhøyete temperaturer, f.eks. ved koketemperatur for det anvendte oppløsningsmiddel.

j) For fremstilling av forbindelsene etter den generelle formel I, i hvilken R_1 er en alkoksyrest med 1 - 4 karbonatomer:

Alkylering av en 7-hydrokysokinolinforbindelse av den generelle formel



i hvilken

R_2 har den foran angitte betydning eller dennes alkalisalt.

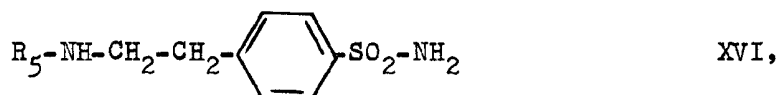
Innføringen av en alkylrest med 1 - 4 karbonato-

132198

mer finner sted ved hjelp av et alkyleringsmiddel hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel, f.eks. i dimetylformamid og hensiktsmessig i nærvær av en anorganisk eller tertiær organisk base, f. eks. et alkalialkoholat, alkalihydroksyd eller -karbonat, og ved temperaturer inntil kokepunktet for det anvendte oppløsningsmiddel. Omsetningen kan også gjennomføres uten oppløsningsmiddel. Innføringen av metylresten finner sted ved hjelp av metyljodid eller dimetylsulfat i nærvær av en anorganisk eller tertiær organisk base.

De i henhold til fremgangsmåtene a - j erholdte forbindelser av den generelle formel I, kan om ønskes overføres til deres alkalialter.

De ved fremgangsmåtene a - j anvendte utgangsf forbindelser er delvis nye og kan fremstilles etter kjente fremgangsmåter. Således kan eksempelvis et sulfonamid av den generelle formel II, i hvilken R_1 er et hydrogen-, klor- eller bromatom, fremstilles ved omsetning først av et benzenamid av den generelle formel



i hvilken

R_5 betyr et hydrogenatom eller en acylrest, med homoftalsyre eller et homoftalsyrederivat med aktiverte karboksylfunksjoner eller med 4-halogen-homoftalsyre. Omsetningen finner sted i smelte eller i et inert organisk oppløsningsmiddel ved temperaturer mellom 150 - 200°C. De på denne måte erholdte sulfonamider metyleres derpå ved hjelp av et metylhalogenid i nærvær av en anorganisk base, som natriumhydroksyd eller natriumalkoholat. Den tilsvarende metylsubstituerte homoftalsyre kan imidlertid også anvendes som utgangsstoff.

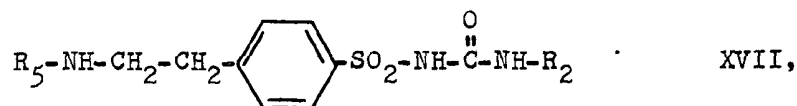
Sulfonamidene av den generelle formel II, i hvilken R_1 betyr en alkoksyrest, kan fremstilles ved kondensering av 4-aminosulfonylfenyletyl-(2)-amin med et 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-7-alkoksy-isokroman-dion-(1,3). Omsetningen finner fortrinnsvis sted i et oppløsningsmiddel, f.eks. i xylen, og ved koke Temperaturen for det anvendte oppløsningsmiddel med vannutskiller.

1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-7-alkoksy-isokroman-dion-(1,3) kan fremstilles ved alkylering av 2,4,4 trimetyl-7-hydroksy-

132198

isokinolin-dion-(1,3), og tilsluttende opphetning med vandig natronlut under tilbakelöp og etterfølgende ansyring. 2,4,4-trimetyl-7-hydroksy-isokinolin-dion-(1,3) kan på sin side fremstilles ved nitrering av 2,4,4-trimetyl-isokinolin-dion-(1,3), ved tilsluttende katalytisk reduksjon av nitrogruppen, diazotering og kokning av den dannete diazoniumforbindelse.

En forbindelse av den generelle formel IV kan fremstilles ved omsetning av et urinstoff av den generelle formel



i hvilken

R_2 har den tidligere angitte betydning og

R_5 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest, med et tilsvarende homoftalsyrederivat eller homoftalsyreanhydrid. Herunder er det ikke nødvendig å isolere en forbindelse av den generelle formel IV.

Et isokinolintiourinstoff av den generelle formel V kan eksempelvis fremstilles ved kondensering av 4-aminosulfonylfenyletyl-(2)-amin med et tilsvarende homoftalsyrederivat i smelten og ved tilsluttende omsetning av det erholdte urinstoff av den generelle formel II, fortrinnsvis dettes alkalisalt, med et tilsvarende tioisocyanat og eventuelt etterfølgende alkylering.

En forbindelse av den generelle formel VI får man eksempelvis ved kondensering av en tilsvarende homoftalsyre med 4-aminosulfonylfenyletyl-(2)-amin i smelten og tilsluttende omsetning av det erholdte urinstoff, fortrinnsvis dettes alkalisalt, med et tilsvarende isocyanat.

Et sulfonylisocyanat av den generelle formel VII kan f.eks. fremstilles ved omsetning av et urinstoff av den generelle formel II med fosgen.

Et sulfonsyrehalogenid av den generelle formel X får man eksempelvis ved klorsulfonering av den tilsvarende fenylforbindelse, hvilken på sin side fåes ved kondensering av fenyletyl-(2)-amin med et tilsvarende homoftalsyrederivat.

En forbindelse av den generelle formel XIII kan eksempelvis fremstilles ved omsetning av et urinstoff av den generelle formel II med en tilsvarende klormaursyreester resp. ved tilleiring av et tilsvarende merkaptan eller amin på et sulfonyl-

132198

isocyanat av den generelle formel VII.

En forbindelse av den generelle formel XIV kan eksempelvis fremstilles ved omsetning av et sulfonsyrehalogenid av den generelle formel X med et tilsvarende O-alkylert urinstoff i nærvær av den stökiometriske mengde av en anorganisk eller tertiær organisk base.

En 7-hydroksyisokinolinforbindelse av den generelle formel XV får man eksempelvis ved kondensering av et tilsvarende homoftalsyrederivat med et urinstoff av den generelle formel XVII i smelten.

Som allerede innledningsvis nevnt oppviser de nye forbindelser av den generelle formel I en meget god blodsukkersenkende virkning i lave doser og en lav toksisitet.

Den blodsukkersenkende virkning ble undersøkt med forbindelsene

- A = N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff,
 B = N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff,
 C = N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff,
 D = N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff,
 E = N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff,
 F = N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff og
 G = N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff sammenliknet med
 H = N-(4-klor-benzensulfonyl)-N'-n-propyl-urinstoff.

Bestemmelsen av den minste effektive perorale dose og den herved opptredende blodsukkersenkende virkning (i mg%) ble gjennomført på hanrotter (foret) med en gjennomsnittlig legemesvekt av 180 g. Natriumsaltene av substansene A - H ble suspendert i metylcellulose, applisert peroralt ved hjelp av en svelgsonde og bloduttakelsen fant sted hver time fra halen (pr. prøve 20 μ l).

Bestemmelsen av glukoseinnholdet fant sted automatisk med en teknikonauto-analyseringsinnretning (se U. Harding, G. Heinzl, Zeitschrift f. klin. Chem. u. klin. Biochem. 7, Heft 6 (1969)) etter heksokinasemetoden (fosforylering av glukosen med ATP til glukose-6-fosfat, deretter reduksjon med glukose-6-fosfatdehydrogenase til glukonat-6-fosfat, måling av den samtidig av NADP dannete NADPH₂ fant sted fotometrisk ved 334 nm).

Blodtrykkvirkningen av natriumsaltene av substansene A - H ble prøvet under medregistrering av åndingen og hjertefrekvensen på narkotiserte katter (α -D-(+)-glukokloralose 50 mg/kg i.v.; uretan 250 mg/kg i.v.) med en vekt av 2 - 3 kg ved hjelp av en Grass-direkteskriver. Herunder ble forbindelsene som skulle undersøkes til enhver tid injisert i den høyre V.femoralis.

Den etterfølgende tabell inneholder de fundne verdier:

Substans	Minste effektive dose mg/kg p.o.	Blodsukkersenkning i mg %	Blodtrykkbivirkning etter oral administrering
A	0,62	- 14	8 mg/kg: ingen
B	0,62	- 12	8 mg/kg: ingen
C	0,31	- 8	8 mg/kg: ingen
D	0,31	- 9	8 mg/kg: ingen
E	0,62	- 20	16 mg/kg: ingen
F	0,31	- 11	16 mg/kg: ingen
G	0,20	- 10	16 mg/kg: ingen
H	10,0	- 20	16 mg/kg: signifikant langvarig blodtrykkssenkning

Akutt toksisitet:

a) Den akutte intravenöse toksisitet av natriumsaltene av forbindelsene som skal undersøkes ble med grupper av hver 10 hvite, voksne mus av egen oppdrett med en legemesvekt av 18 til 25 g. Herunder ble substansene tilført i 16 timer til fastende dyr. hver forbindelse ble prøvet i det minste med 4 doseringer med hver 10 dyr/dose. Herunder ble natriumsaltene oppløst i 0,01 n natronlut og injisert i løpet av 30 sekunder 0,2 ml/10 g legemesvekt av den oppløste substans i hale-venene. LD₅₀, den dose

ved hvilken den intravenöse administrering drepte 50 % av dyrene i løpet av 7 dager, ble beregnet etter metoden av Behrens-Kärber.

b) Den perorale LD₅₀ ble bestemt på analog måte. Herunder ble natriumsaltene resp. de frie syrer (malt: Kornstørrelse 10 μ) av forbindelsene som undersøkes administrert homogenisert i 1 % metylcellulose, hvorunder mengden av forbindelse som prøves var erhølt i 2 ml/25 g legemesvekt metylcellulosesuspensjon.

Den etterfølgende tabell inneholder de fundne verdier:

Substans	Toksisitet av		
	Natriumsalter LD ₅₀ g/kg p.o.	LD ₅₀ mg/kg i.v.	Frie syrer DL ₅₀ g/kg p.o.
A	>2,0	234	>15
B	~2,0		
C	>2,0		>15
D	>2,5	260	>15
E	>2,5	210	
F	>2,5	191	>15
G	1,5	300	>15
H	1,116	400	1,25

De etterfølgende eksempler skal tjene til å klargjøre oppfinnelsen:

Eksempel 1

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonfyl}-urinstoff

0,5 g N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(2-(hydroksykarbonyl-dimetyl-metyl)-benzamido)-etyl-7-benzensulfonfyl}-urinstoff (smeltepunkt: 125°C) opphetes i 10 ml etanol eller toluen i 4 timer under tilbakesløp. I tilslutning hertil fjernes oppløsningsmidlet i vakuum og residuet omkrystalliseres fra metanol.

Smeltepunkt: 179 - 181°C.

Eksempel 2

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonfyl}-urinstoff

0,5 g N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(2-(hydroksykarbo-

nyl-dimetyl-metyl)-benzamido)-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff
oppløses i 3 ml dimetylformamid og tilsettes 0,5 ml tionylklorid.
Etter henstand over natten tilsettes vann, det utfelte produkt
avsuges og omkrystalliseres av metanol.

Smeltepunkt: 179 - 181°C.

Omsetningen kan også gjennomføre. under anvendelse av fosforpentaklorid eller fosforoksyklorid i stedet for tionylklorid.

Eksempel 3

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinoly1-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(2-hydroksykarbonyl-dimetyl-metyl)-5-metoksy-benzamido)-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff (smeltepunkt: 145°C) analogt med eksempel 1 eller 2.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

10,5 g N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinoly1-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff oppløses i 500 ml aceton og ved -5°C til 0°C tildryppes langsomt den stökiometriske mengde natriumetylal, opplöst i 20 ml etanol. Man får 10,1 g av det tilsvarende natriumsalt som fargeløse krystaller som sintrer fra 160°C.

Eksempel 4

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinoly1-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(2-metoksykarbonyl-dimetyl-metyl)-5-metoksy-benzamido)-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff (smeltepunkt: 88 - 90°C) analogt med eksempel 1 eller 2.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 5

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinoly1-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(2-(hydroksykarbonyl-dimetyl-metyl)-benzamido)-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff i nærvær av N,N'-dicykloheksylkarbodimid analogt med

132198

eksempel 2.

Smeltepunkt: 179 - 181°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: 178°C.

Eksempel 6

N-cykloheksyl-N'-{4-[2-(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl]-7-benzensulfonyl}-urinstoff

5,5 g N-cykloheksyl-N'-[4-(2-amino-etyl)-benzensulfonyl]-urinstoff (smeltepunkt: 200°C), fremstillet av N-cykloheksyl-N'-[4-(2-acetamido-etyl)-benzensulfonyl]-urinstoff (smeltepunkt: 178°C) med forsepning i 1-n natronlut: dioksan=6:1 overføres i 150 ml etanol med den ekvivalente mengde natriumetylal til natriumsaltet. Natriumsaltet opphetes i 20 ml absolutt dimetylformamid i 1 time til 105 - 115°C med 5,5 g 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-7-metoksy-isokroman-dion-(1,3) (smeltepunkt 95 - 97°C). Etter avkjøling tilsettes 100 ml 1-n HCl og det fraskilte råprodukt omkrystalliseres fra metanol og metyletylketon.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 7

N-cykloheksyl-N'-{4-[2-(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl]-7-benzensulfonyl}-urinstoff

2 g 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-7-metoksy-isokroman-dion-(1,3) og 8 g N-cykloheksyl-N'-[4-(2-amino-etyl)-benzensulfonyl]-urinstoff kondenseres uten oppløsningsmiddel ved en badtemperatur av 140 - 150°C. Den erholdte smelte ekstraheres varmt med aceton, oppløsningsmidlet fjernes i vakuum og residuet behandles for ytterligere rensning med 0,1 n saltsyre og det erholdte råprodukt omkrystalliseres fra metyletylketon og metanol.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 8

N-cykloheksyl-N'-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl]-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av N-cykloheksyl-N'-[4-(2-amino-etyl)-benzensulfonyl]-urinstoff og 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-isokroman-dion-(1,3) (smeltepunkt: 78 - 81°C) analogt med eksempel 6 og 7.

132198

Smeltepunkt: 179 - 181°C.

Eksempel 9

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-etoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av N-cykloheksyl-N'- $\sqrt{4}$ -(2-amino-etyl)-benzensulfonyl-7-urinstoff og 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-7-etoksy-isokroman-dion-(1,3) (smeltepunkt: 122 - 124°C) analogt med eksempel 6 og 7.

Smeltepunkt: 90°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: 175°C.

Eksempel 10

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av N-cykloheksyl-N'- $\sqrt{4}$ -(2-amino-etyl)-benzensulfonyl-7-urinstoff og 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-7-klor-isokroman-dion-(1,3) (smeltepunkt: 98 - 104°C) analogt med eksempel 6 og 7.

Smeltepunkt: 177°C.

Eksempel 11

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstilles av N-cykloheksyl-N'- $\sqrt{4}$ -(2-amino-etyl)-benzensulfonyl-7-urinstoff og 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-7-brom-isokroman-dion-(1,3) (smeltepunkt: 124 - 132°C) analogt med eksempel 6 og 7.

Smeltepunkt: 179°C.

Eksempel 12

a) N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-tiourinstoff

10 g 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonyl-fenyletyl-(2))-isokinolin-dion-(1,3) oppløses i 50 ml dimetylformamid, tilsettes 3 g kalium-tert.-butylat og i tilslutning hertil tildryppes ved 10°C 5,6 g cykloheksylisotiocyanat. Etter 4 timers omrøring tilsettes ved 10°C reaksjonsblandingen vann, det filtrerer

132198

og ansyres med 2 n saltsyre. Det utfelte produkt avsuges og omkrystalliseres fra eddikester.

Smeltepunkt: 198°C.

b) N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

0,5 g N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-tiourinstoff oppløses i 5 ml iseddik og tilsettes 0,5 ml 30 % hydrogenperoksyd. Etter henstand over natten tilsettes vann og den først smørete utfelning omkrystalliseres fra metanol.

Smeltepunkt: 179 - 181°C.

Eksempel 13

a) N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-S-metyl-isotiourinstoff

6 g N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-tiourinstoff oppløses i 50 ml dimetylformamid, tilsettes en oppløsning av 0,5 g natriumhydroksyd i 3 ml vann og etter tilsetning av 2 g metyljodid omrøres i 12 timer ved 40 - 50°C. I tilslutning hertil tilsettes vann og det utfelte produkt avsuges.

Smeltepunkt: 80°C.

b) N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstilles av N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-S-metyl-isotiourinstoff analogt med eksempel 12b.

Smeltepunkt: 179 - 181°C.

Eksempel 14

a) N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-tio-urinstoff

Fremstilles av 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonyl-fenyletyl-(2))-7-metoksy-isokinolin-dion-(1,3)

og cykloheksyl-tioisocyanat analogt med eksempel 12a.

Smeltepunkt: 198°C.

b) N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-
urinstoff

Fremstilles av N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
 okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-tiourinstoff analogt med eksempel 12b.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 15

a) N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-di-
okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-S-
metyl-iso-tiourinstoff

Fremstilles av N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
 okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-tiourinstoff analogt med eksempel 13a.

Smeltepunkt: 90°C.

b) N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-di-
okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-
urinstoff

Fremstilles av N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
 okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-S-metyl-tiourinstoff analogt med eksempel 12b.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 16

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
 okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstilles ved opphetning under tilbakelöp av N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
 okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-tiourinstoff
 og kvikksölv(II)oksyd i benzen.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

132198

Eksempel 17

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

I en oppløsning av 11,2 g 4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonamid (smeltepunkt: 213 - 214°C) og 70 ml 1,2,4-triklorbenzen innledes ved en temperatur mellom 150 - 200°C et overskudd av fosgen. Det etter avdampning av oppløsningsmidlet i vakuum beholdte sulfonylisocyanat (I.R.-bånd av sulfonylisocyanatgruppen: 2225 cm⁻¹ i 1,2,4-triklorbenzen) omsettes i 150 ml absolutt benzen med 3 g cykloheksylamin ved romtemperatur. Etter kort tids opphetning til vannbadtemperatur fjernes benzenet i vakuum og råproduktet utfelles med 1 n saltsyre. For videre rensning omkrystalliseres av eddikester.

Smeltepunkt: 179 - 181°C.

Eksempel 18

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl-isocyanat (I.R.-bånd for sulfonylisocyanatgruppen: 2 225 cm⁻¹ i 1,2,4-triklorbenzen, fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonamid (smeltepunkt: 203 - 205°C) og fosgen og cykloheksylamin ved romtemperatur. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet i vakuum tilsettes residuet 0,1 n saltsyre, det utfelte produkt avses og for videre rensning omkrystalliseres fra eddikester og metanol.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 19

N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl-isocyanat og adamantyl-(1)-amin analogt med eksempel 17 og 18.

Smeltepunkt: 199 - 201°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: 232 - 235°C. (Spaltn.)

Eksempel 20

N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-di-
okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl-isocyanat og adamantyl-(1)-amin analogt med eksempel 17 og 18.

Smeltepunkt for natriumsalter: 235 - 238°C.

Eksempel 21

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-etoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-
4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-etoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl-isocyanat $\sqrt{I.R.}$ -båndet for sulfonylisocyanatgruppen: 2 225 cm⁻¹ i 1,2,4-triklorbenzen, fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-etoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonamid (smeltepunkt: 149°C) og fosgen $\sqrt{7}$ og cykloheksylamin analogt med eksempel 17 og 18.

Smeltepunkt: 90°C.

Eksempel 22

N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-etoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-
4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-etoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl-isocyanat og adamantyl-(1)-amin analogt med eksempel 17 og 18.

Smeltepunkt: 107°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: 225°C.

Eksempel 23

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-iso-propoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-
diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-
urinstoff

Fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-iso-propoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzen-

132198

sulfonyl-isocyanat $\overline{\text{I.R.}}$ -båndet for sulfonylisocyanatgruppen:
 2 225 cm^{-1} i 1,2,4-triklorbenzen, fremstillet av 4- $\overline{2}$ -(7-isopropoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonamid (smeltepunkt: 154°C) og fosgen7 og cykloheksylamin analogt med eksempel 17 og 18.

Smeltepunkt: 124°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: 183°C.

Eksempel 24

N-cykloheksyl-N'- $\left\{4-\overline{2}-(7\text{-n-butoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))}\right\}$ -etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 4- $\overline{2}$ -(7-n-butoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl-isocyanat $\overline{\text{I.R.}}$ -båndet for sulfonylisocyanatgruppen: 2 225 cm^{-1} i 1,2,4-triklorbenzen, fremstillet av 4- $\overline{2}$ -(7-n-butoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonamid (smeltepunkt: 107°C) og fosgen7 og cykloheksylamin analogt med eksempel 17 og 18.

Smeltepunkt: 95°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: 225°C.

Eksempel 25

N-cykloheksyl-N'- $\left\{4-\overline{2}-(7\text{-klor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))}\right\}$ -etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 4- $\overline{2}$ -(7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl-isocyanat $\overline{\text{I.R.}}$ -båndet for sulfonylisocyanatgruppen: 2 225 cm^{-1} i 1,2,4-triklorbenzen, fremstillet av 4- $\overline{2}$ -(7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonamid (smeltepunkt: 193°C) og fosgen7 og cykloheksylamin analogt med eksempel 17 og 18.

Smeltepunkt: 177°C.

Eksempel 26

N-adamantyl-(1)-N'- $\left\{4-\overline{2}-(7\text{-klor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))}\right\}$ -etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 4- $\overline{2}$ -(7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl-isocyanat og adamantyl-(1)-amin analogt med eksempel 17 og 18.

Smeltepunkt: 184°C.

Eksempel 27

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl-isocyanat $\sqrt{1}$.R.-båndet for sulfonylisocyanatgruppen: 2 225 cm⁻¹ i 1,2,4-triklorbenzen, fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonamid (smeltepunkt: 186°C) og fosgen⁷ og cykloheksylamin analogt med eksempel 17 og 18.

Smeltepunkt: 179°C.

Eksempel 28

N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl-isocyanat og adamantyl-(1)-amin analogt med eksempel 17 og 18.

Smeltepunkt: 119°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: 226°C (Spaltn.)

Eksempel 29

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

4,9 g 4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonamid-natriumsalt blandes intimt med 4,3 g etoksy-karbonyl-cykloheksylamid (smeltepunkt: 57°C) og 1,8 g kaliumkarbonat og opphetes i 1 time til 130 - 140°C. Den avkjølte smelte innføres i tilslutning hertil i 1 n saltsyre og det utfelte råprodukt filtreres fra. For videre rensning omkrystalliseres fra metanol.

Smeltepunkt: 179 - 181°C.

Eksempel 30

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

132198

Fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
kso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfon-
amid-natriumsalt og etoksy-karbonyl-cykloheksylamid analogt med
eksempel 29.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 31

N-cykloheksyl-N'- $\left\{4-\sqrt{2}-(7\text{-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-}\right.$
 $\left.4,4\text{-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}\right\}$ -urinstoff

7,8 g 4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-
dio-
kso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonamid-nat-
riumsalt blandes intimt med 7,5 g etyltio-karbonyl-cykloheksyl-
amid (smeltepunkt: 67°C) og 3 g kaliumkarbonat og opphetes i 1
time til 90 - 100°C, hvorunder det utvilkes etylmerkaptan. Den
avkjølte smelte opptas i 1 n saltsyre, det utfelte råprodukt
renses ved omkrystallisering fra metanol og metyletylketon.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 32

N-cykloheksyl-N'- $\left\{4-\sqrt{2}-(7\text{-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-}\right.$
 $\left.4,4\text{-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}\right\}$ -urinstoff

16,1 g 4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-
dio-
kso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonamid og 4,5
g kalium-tert.-butylat oppløses i 100 ml absolutt dimetylforma-
mid og la oppløsningen henstå ved 0°C i 16 timer med 7,5 g etyl-
tio-karbonyl-cykloheksylamid oppløst i 50 ml dimetylformamid.
Fra reaksjonsoppløsningen utfelles med fortynnet saltsyre sulfo-
nylurinstoffet og det renses ved omkrystallisering fra metanol
og metyletylketon.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 33

N-cykloheksyl-N'- $\left\{4-\sqrt{2}-(7\text{-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-}\right.$
 $\left.4,4\text{-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}\right\}$ -urinstoff

4,2 g 4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-
dio-
kso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonamid-nat-
riumsalt oppløses i 80 ml absolutt dimetylformamid med 1,6 g
cykloheksylaminkarbaminsyreklorid i 10 ml dimetylformamid og la
oppløsningen henstå ved 0°C i 16 timer. Fra reaksjonsoppløsning

gen utfellesses med fortynnet saltsyre sulfonylurinstoffet og det renses ved omkrystallisering fra metanol og metyletylketon.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 34

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

2 g 4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonamid-natriumsalt og 0,56 g cykloheksylurinstoff blandes intimt og oppvarmes i 15 minutter til 200°C. Den avkjølte smelte innføres i fortynnet saltsyre og det utfelte produkt omkrystalliseres fra metanol og metyletylketon.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 35

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

2 g 4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonsyreklorid ($\sqrt{\text{smeltepunkt: 126 - 127}^\circ\text{C}}$, fremstillet av 7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-fenyletyl-(2)-isokinolin-dion-(1,3) (smeltepunkt: 68°C) og klorsulfonsyre $\sqrt{}$ opphetes i 50 ml absolutt toluen med 0,93 g cykloheksylparabansyre (smeltepunkt: 182 - 186°C) og 0,57 g trietylamin i 3 timer til 115 - 125°C. Etter avkjøling frafiltreres det utfelte trietylamin-hydroklorid og fra moderluten fåes N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-parabansyre. (Massespektrum: molekylartapp 581). I tilslutning hertil forsåpes den erholdte forbindelse enten ved 24 timers opphetning til koketemperatur i 10 % saltsyre: Dioksan = 1:1 eller ved 1 til 10 timers opphetning i n/10 ammoniak. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet i vakuum oppslemmes residuet i fortynnet saltsyre, råproduktet frasuges og for videre rensning omkrystalliseres fra metanol og metyletylketon.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 36

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

132198

1 g N-cykloheksyl-N-formyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff $\sqrt{\text{smeltepunkt: } 186 - 188^{\circ}\text{C}}$, fremstillet av N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-parabansyre med skånende hydrolyse med fortynnet saltsyre ved 20°C forsåpes ved 24 timers opphetning i 10 % saltsyre: Dioksan - 1:1 ved koketemperatur. Etter avdampning av oppløsningsmidlet ekstraheres sulfonylurinstoffet med kloroform og for videre rensning omkrystalliseres av metyletylketon og metanol.

Smeltepunkt: $180 - 182^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 37

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

1,38 g N-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-karbaminsyre-metylester (smeltepunkt: $146 - 148^{\circ}\text{C}$) oppløses i 4 ml absolutt dioksan. Man tilsetter 0,3 g cykloheksylamin og oppheter reaksjonsblandingen i 3 timer til 120°C badtemperatur, hvorunder dannet metanol og en del av dioksanet avdestilleres over en Vigreux-kolonne. Det gjenværende dioksan fjerner man i vakuum. Til residuet tilsettes vann, det ansyres med iseddik og det utfelte smørete reaksjonsprodukt fraskilles. For videre rensing omkrystalliseres av metanol og eddikester.

Smeltepunkt: $179 - 181^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 38

N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av N-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-karbaminsyremetylester og adamantyl-(1)-amin analogt med eksempel 37.

Smeltepunkt for natriumsalter: $235 - 238^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 39

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl7-benzensulfonyl}-urinstoff

En oppløsning av 1,0 g N- $\{4-\sqrt{2}-(7\text{-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))\text{-etyl7-benzensulfonyl}\}$ -karbaminsyretiopropylester og 0,3 g cykloheksylamin opphetes i 5ml absolutt dioksan i 2 1/2 timer til 100°C. Oppløsningsmidlet fjernes i vakuum, det erholdte residum tilsettes vann og iseddik og produktet ekstraheres med kloroform. Kloroform-fasen vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Den gjenværende olje krystalliserer etter flere gangers utgnidning med eter resp. eddikester.

Smeltepunkt: 177 - 179°C.

Eksempel 40

N-cykloheksyl-N'- $\{4-\sqrt{2}-(7\text{-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))\text{-etyl7-benzensulfonyl}\}$ -urinstoff

300 mg N- $\{4-\sqrt{2}-(7\text{-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))\text{-etyl7-benzensulfonyl}\}$ -urinstoff (smeltepunkt: 177 - 180°C) og 90 mg cykloheksylamin opphetes i en blanding av 11 ml absolutt toluen og en dråpe iseddik i 1 time til kokepunkt. Det utfelte filtreres fra og filtratet inndampes i vakuum. Det oljeaktige residum blir ved tilsetning av eddikester litt etter litt fast, det erholdte råprodukt omkrystalliseres fra metanol.

Smeltepunkt: 179 - 181°C.

Eksempel 41

N-cykloheksyl-N'- $\{4-\sqrt{2}-(7\text{-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))\text{-etyl7-benzensulfonyl}\}$ -urinstoff

Blandingen av 4,6 ml toluen, 0,2 ml iseddik, 1,07 g N-benzyl-N'- $\{4-\sqrt{2}-(7\text{-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))\text{-etyl7-benzensulfonyl}\}$ -urinstoff (smeltetemperatur: 167 - 169°C) og 2,0 g cykloheksylamin opphetes i 4 timer til 115°C. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet i vakuum tilsettes residuet vann. Man ansyrer med iseddik til pH 5, avdekanterer, inndamper residuet med toluen i vakuum. Det gjenværende råprodukt omkrystalliseres flere ganger fra metanol.

Smeltepunkt: 177 - 179°C.

Eksempel 42

N-cykloheksyl-N'- $\{4-\sqrt{2}-(7\text{-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))\text{-etyl7-benzensulfonyl}\}$ -urinstoff

132198

En blanding av 1,55 g N-morfolinokarbonyl-4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-iso-kinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonamid, 3,0 g cykloheksylamin, 7 ml toluen og 0,3 ml iseddik opphetes i 3 timer til 115°C. Reaksjonsblandingen inndampes i vakuum, residuet tilsettes vann og iseddik, det dekanteres, til det oljeaktige produkt tilsettes toluen og det inndampes påny i vakuum. Råproduktet renses i tilslutning hertil ved hjelp av søylekromatografi med kiselgel (kloroform/acetone - 9/1).

Smeltepunkt: 177 - 179°C.

Eksempel 43

N-cykloheksyl-N'- $\{4-\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

1 g N-cykloheksyl-N'- $\{4-\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-isourinstoffmetyleter [smeltepunkt: 110°C, fremstillet av 4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfoklorid (smeltepunkt: 126 - 127°C) og N-cykloheksylisourinstoff-metyleter (olje, erholdt fra det tilsvarende tosylat med smeltepunkt 148 - 151°C) i toluen i nærvær av den stökiometriske mengde trietylamin ved 90 - 100°C] opphetes i 20 ml konsentrert saltsyre eller 20 ml konsentrert saltsyre: dioksan = 1:1 i 10 - 15 minutter til 90 - 100°C. Det erholdte råprodukt renses ved omkrystallisering fra metanol og metyletylketon.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 44 (a) og b) angår fremstilling av utgangsmateriale).

a) 7-metoksy-isokroman-dion-(1,3)

40,4 g 2-karboksymetyl-5-hydroksey-benzoesyre (smeltepunkt: 212°C) opplöses i en opplösning av 25 g natriumhydroksyd i 400 ml vann og tildryppes langsomt ved 40 - 50°C 83,5 ml dimetylsulfat. Ved tilsvarende tilsetning av 2 n natronlut oppnås en stadig alkalisk reaksjon av opplösningen. Etter 5 timer ansyres med 2 n saltsyre og det ekstraheres 4 ganger med hver gang 300 ml eter. Den organiske fase tørkes og opplösningmidlet fjernes i vakuum. Residuet opphetes i 1 time under tilbakeelöp i 200 ml acetanhydrid, opplösningmidlet fjernes og residuet destilleres i höyvakuum (kortveisdestillasjon).

b) N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
kso-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

1,03 g 7-metoksy-isokroman-dion-(1,3) og 1,87 N-cykloheksyl-N'- $\sqrt{4}$ -(2-amino-etyl)-benzensulfonyl-7-urinstoff-natriumsaltet omrøres i 20 ml glykol i 3 timer ved 100°C og i tilslutning hertil i 3 1/2 timer ved 140°C. Etter avkjøling ansyres med metanolisk saltsyre, det fortynnes med 80 ml vann og det utfelte smørete produkt omkrystalliseres etter henstand over natten fra klorbenzen.

Smeltepunkt: 190°C.

c) N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-di-
okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urin-
stoff

200 mg N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
kso-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff oppløses i 5 ml absolutt dimetylformamid, hertil tilsettes 135 mg kalium-tert.-butylat og i tilslutning hertil ved romtemperatur 114 mg metyljodid oppløst i 2ml dimetylformamid. Etter 4 timers omrøring ansyres med 2 n saltsyre, det fortynnes med vann, det utfelte reaksjonsprodukt avsuges og det omkrystalliseres fra metanol.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 45

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
kso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

2 g 7-hydroksy-4,4-dimetylisokroman-dion-(1,3) $\sqrt{}$ smeltepunkt: 170 - 173°C, fremstillet av dimetylhomoftalsyre ved nitrering, reduksjon av nitrogruppen, diazotering og kokning av diazoniumsaltoppløsningen $\sqrt{}$ og 3,5 g N-cykloheksyl-N'- $\sqrt{4}$ -(2-amino-etyl)-benzensulfonyl-7-urinstoff-natriumsaltet omrøres i 20 ml glykol i 5 timer ved 140°C. Etter avkjøling ansyres med metanolisk saltsyre, det fortynnes med vann, den utfelte utfelning avsuges og det omkrystalliseres fra klorbenzen. Det erholdte, ikke rene, produkt (2,5 g) oppløses i 20 ml dimetylformamid, hertil tilsettes 1 g kalium-tetr.-butylat og i tilslutning hertil 0,8 g metyljodid. Etter 3 timers omrøring ved romtemperatur an-

132198

syres med 2n saltsyre, fortynnet med vann og det utfelte reaksjonsprodukt omkrystalliseres fra metanol.

Smeltepunkt: 180 - 182°C.

Eksempel 46

a) 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-7-metoksy-isokinolin-dion-(1,3) (utgangsmateriale).

4 g 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-7-metoksy-isokroman-dion-(1,3) (smeltepunkt: 95° - 97°C) og 2,53 g 4-aminosulfonylfenyletyl-(2)-amin opphetes til kokning i 150 ml xylen i 2 timer med vannutskiller. Etter avkjøling avsuges og residuet omkrystalliseres av n-propanol under tilsetning av aktivt kull.

Utbytte: 2,9 g (58 % av teorien), smeltepunkt: 203 - 205°C.

b) N-cykloheksyl-N'-{4-[2-(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl]-7-benzensulfonyl}-urinstoff

32,2 g 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-7-metoksy-isokinolin-dion-(1,3) oppløses i 700 ml dimetylformamid, 9,1 g kalium-tert.-butylat tilsettes og 14,9 g cykloheksylisocyanat tildryppes under iskjøling. I tilslutning hertil omrøres reaksjonsblandingen i 5 timer under iskjøling og man lar blandingen henstå over natten ved -2°C. I tilslutning hertil tilsettes vann, den utfelte utfelning avsuges og etter ytterligere tilsetning av vann ansyres filtratet med 2 n saltsyre. Det utfelles et smørete produkt, hvilket etter oppkokning i metanol blir krystallinsk.

Utbytte: 26 g (85 % av teorien), smeltepunkt: 180 - 182°C.

10,5 g N-cykloheksyl-N'-{4-[2-(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl]-7-benzensulfonyl}-urinstoff oppløses i 500 ml aceton og ved -5°C - 0°C tildryppes langsomt den stökiometriske mengde natriumetylal, opplöst i 20 ml etanol. Man får 10,1 g (91 % av teorien) N-cykloheksyl-N'-{4-[2-(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro 1,3-dioksy-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl]-7-benzensulfonyl}-urinstoff-natrium-salt som farveløse krystaller, som sintrer ved 160°C.

132198

Eksempel 47

N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-di-
okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-7-metoksy-isokinolin-dion-(1,3) og adamantylisocyanat analogt med eksempel 46 b.

Smeltepunkt for natriumsalter: 235 - 238°C.

Eksempel 48

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -etoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-
dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-7-etoksy-isokinolin-dion-(1,3) [$\sqrt{\text{smeltepunkt: } 149^{\circ}\text{C}}$, fremstillet av 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-7-etoksy-isokroman-dion-(1,3) og 4-aminosulfonylfenyletyl-(2)-amin analogt med eksempel 46a] og cykloheksylisocyanat analogt med eksempel 46b.

Smeltepunkt: 90°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: 175°C.

Eksempel 49

N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-etoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-
4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-7-etoksy-isokinolin-dion-(1,3) og adamantylisocyanat analogt med eksempel 46b.

Smeltepunkt: 107°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: 225°C.

Eksempel 50

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-iso-propoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-
diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urin-
stoff

Fremstillet av 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-7-iso-propoksy-isokinolin-dion-(1,3) [$\sqrt{\text{smeltepunkt: } 154^{\circ}\text{C}}$, fremstillet av 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-7-iso-propoksy-isokroman-dion-(1,3) og 4-aminosulfonylfenyletyl-(2)-amin analogt med eksempel 46a] og cykloheksylisocyanat

132198

30

analogt med eksempel 46b.

Smeltepunkt: 124°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: 183°C.

Eksempel 51

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-n-butoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
okso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urin-
stoff

Fremstillet av 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-7-n-butoksy-isokinolin-dion-(1,3) (smeltepunkt: 107°C, fremstillet av 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-7-n-butoksy-isokroman-dion-(1,3) og 4-aminosulfonylfenyletyl-(2)-amin analogt med eksempel 46a og cykloheksylisocyanat analogt med eksempel 46b.

Smeltepunkt: 95°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: 225°C.

Eksempel 52

a) 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-
(2))-isokinolin-dion-(1,3) (utgangsmateriale).

26,7 g 1,2,3,4-tetrahydro-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-isokinolin-dion-(1,3) (smeltepunkt: 246°C) opphetes til kokning i 170 ml etanol og 30 ml vann med 22 g metyljodid. Dråpevis tilsettes en oppløsning av 155 m Mol natriumetylrat i 70 ml etanol. Etter tilsetning av natriumetylrat etterhetes ennå 2 - 4 timer. Oppløsningsmidlet avdestilleres og residuet tilsettes isvann. Det uoppløselige råprodukt omkrystalliseres fra klorbenzen.

Utbytte: 22,7 g (78,5 % av teorien).

Smeltepunkt: 213 - 214°C.

b) N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dio-
dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

5 g 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-isokinolin-dion-(1,3) overføres til natriumsaltet i 28 ml dimetylformamid med 0,64 g natriumhydrid (50 % oljesuspensjon). Etter at fullstendig oppløsning er inntrått tilsettes ved 5°C 1,83 g cykloheksylisocyanat. For å fullstendiggjøre reaksjonen etterrøres i 1 - 2 timer ved romtempera-

tur. Reaksjonsblandingen tilsettes 100 ml vann og ansyres med iseddik. Det utfelte produkt omkrystalliseres fra metanol.

Utbytte: 2,6 g)39,1 % av teorien).

Smeltepunkt: 179 - 181°C.

Smeltepunkt for natriumsalter: fra 205°C. (Spaltn.)

Eksempel 53

N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-isokinolin-dion-(1,3) $\sqrt{\text{smeltepunkt: } 186^{\circ}\text{C}}$, fremstillet av 7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-isokinolin-(1,3) (smeltepunkt: 238°C og metyljodid analogt med eksempel 52a7 og adamantylisocyanat analogt med eksempel 52b.

Utbytte: 14,4 % av teorien.

Smeltepunkt: 119°C (metanol).

Smeltepunkt for natriumsalter: 226°C (Spaltn.)

Eksempel 54

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-isokinolin-dion-(1,3) $\sqrt{\text{smeltepunkt: } 193^{\circ}\text{C}}$, fremstillet av 7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-isokinolin-dion-(1,3) (smeltepunkt: 252°C) og metyljodid analogt med eksempel 52a7 og adamantylisocyanat analogt med eksempel 52b.

Utbytte: 40 % av teorien.

Smeltepunkt: 177°C (metanol).

Eksempel 55

N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-amino-sulfonylfenyletyl-(2))-isokinolin-dion-(1,3) og adamantyl-isocyanat analogt med eksempel 52b.

Utbytte: 10,4 % av teorien.

Smeltepunkt: 199°C (metanol).

132198

Smeltepunkt for natriumsalter: 232 - 235°C (Spaltn.)

Eksempel 56

N-adamantyl-(1)-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-isokinolin-dion-(1,3) og adamantyl-isocyanat analogt med eksempel 52b.

Utbytte: 10 % av teorien.

Smeltepunkt: 184°C (etanol).

Eksempel 57

N-cykloheksyl-N'-{4- $\sqrt{2}$ -(7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2))-etyl-7-benzensulfonyl}-urinstoff

Fremstillet av 7-brom-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyl-2-(4-aminosulfonylfenyletyl-(2))-isokinolin-dion-(1,3) og cykloheksyl-isocyanat analogt med eksempel 52b.

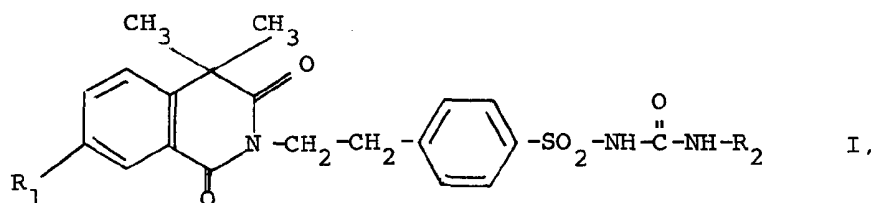
Utbytte: 50 % av teorien.

Smeltepunkt: 179°C (etanol).

132198

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av farmasøytisk aktive isokinolinderivater med den generelle formel I,

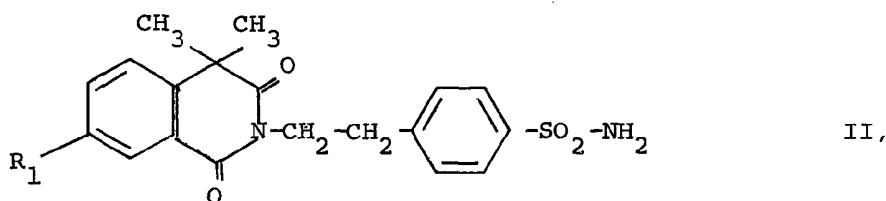


i hvilken

R_1 betyr et hydrogen-, klor-, bromatom eller en alkoksyrest med 1-4 karbonatomer, og

R_2 betyr cykloheksyl- eller adamantyl-(1)-resten, og disses alkali-metallsalter, k a r a k t e r i s e r t ved at

- a) et sulfonamid med den generelle formel II,



i hvilken

R_1 har den foran angitte betydning, fortrinnsvis et alkalimetall-salt herav, omsettes med isocyanat av den generelle formel III,



i hvilken

R_2 har de foran anførte betydninger, eller at

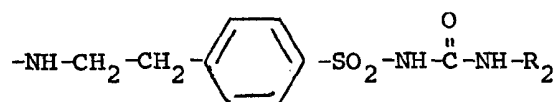
- b) en forbindelse av den generelle formel



132198

i hvilken

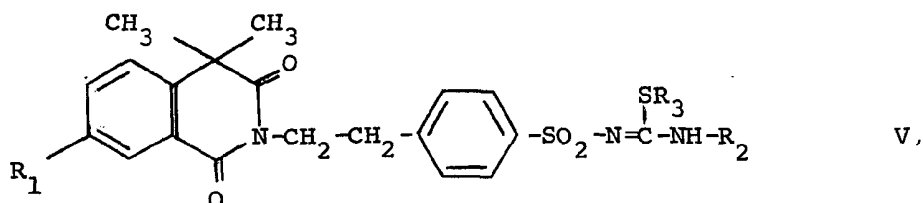
R_1 har den foran anførte betydning og hvor en av restene A eller B betyr en gruppe av den generelle formel,



i hvilken

R_2 har den foran anførte betydning og den annen av restene A eller B betyr en hydroksylgruppe eller en eventuelt in situ dannet reaksjonsdyktig rest, eksempelvis et halogenatom, en alkoksy-, acyloksy- eller aminogruppe, cykliseres, eller at

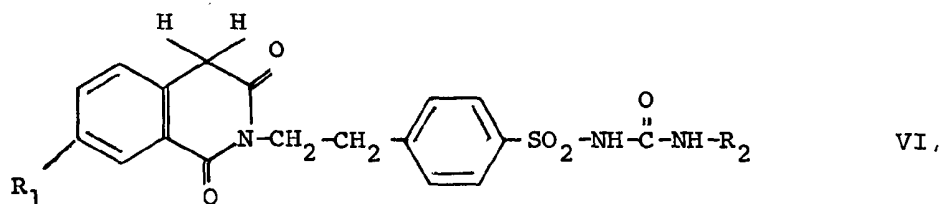
c) svovelatomet i et isokinolintiourinstoff av den generelle formel,



i hvilken

R_1 og R_2 har den foran anførte betydning, og R_3 betyr et hydrogenatom eller en eventuelt substituert alkyl-, aralkyl- eller arylrest, erstattes med et oksygenatom ved hjelp av et oksydasjonsmiddel eller, i tilfelle R_3 betyr et hydrogenatom, også ved hjelp av et tungmetalloksyd, eller at

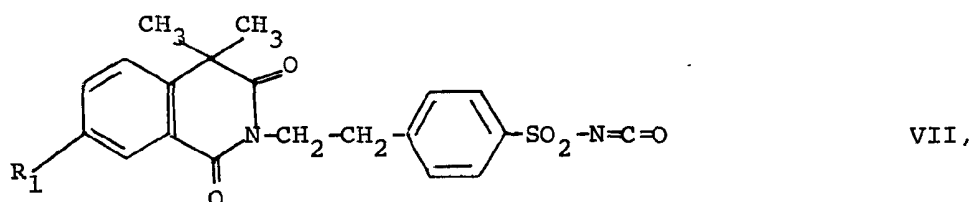
d) en forbindelse med den generelle formel



i hvilken

R_1 og R_2 har den foran anførte betydning, eller dennes alkalisalt metyleres hensigtsmessig i nærvær af en uorganisk eller tertiær organisk base, eller at

e) et sulfonylisocyanat av den generelle formel,



i hvilken

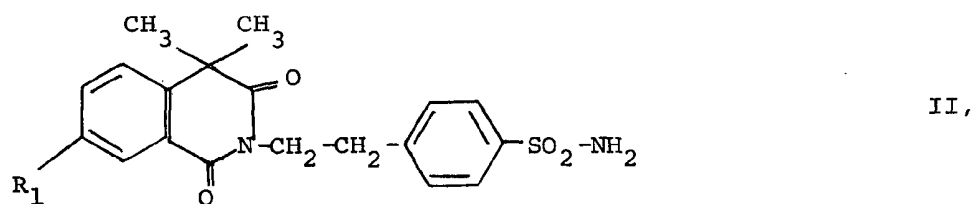
R_1 har den foran anførte betydning, omsettes med et amin av den generelle formel,



i hvilken

R_2 har den foran anførte betydning, eller at

f) et sulfonamid av den generelle formel



i hvilken

R_1 har den foran anførte betydning, eller dettes alkalisalt omsettes med en forbindelse av den generelle formel



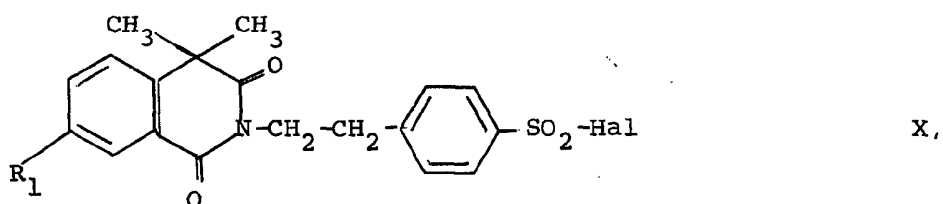
i hvilken

R_2 har den foran anførte betydning og hvor

Y betyr et halogenatom, en aminogruppe eller en hydroksy- eller

merkaptogruppe som er substituert med en eventuelt substituert alkyl-, aralkyl- eller arylrest, eventuelt i nærvær av en uorganisk eller tertiær organisk base, eller at

g) et sulfonsyrehalogenid av den generelle formel,



i hvilken

R_1 har den foran anførte betydning og hvor

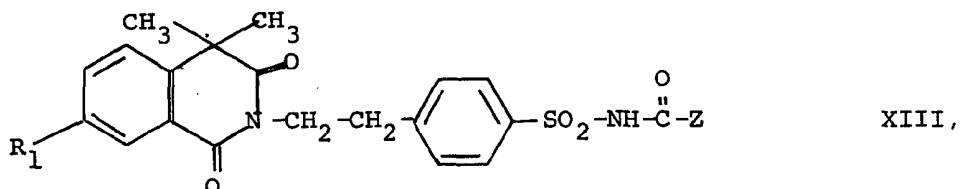
Hal betyr et klor- eller bromatom, omsettes med en parabansyre av den generelle formel



i hvilken

R_2 har den foran anførte betydning, fortrinnsvis i nærvær av den støkiometriske mengde av en anorganisk eller tertiær organisk base, deretter hydrolyseres surt eller alkalisk, eller at

h) en forbindelse av den generelle formel

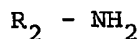


i hvilken

R_1 har den foran anførte betydning, og

Z betyr et halogenatom, en hydroksy- eller merkaptogruppe som er substituert med en eventuelt substituert alkyl-, aralkyl- eller arylrest eller en eventuelt mono- eller disubstituert aminorest,

omsettes med et amin av den generelle formel,

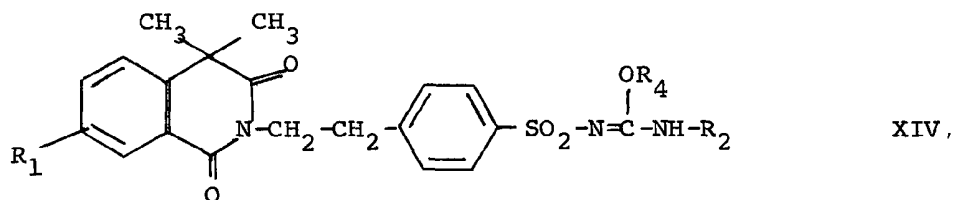


VIII,

i hvilken

R_2 har den foran anførte betydning, eventuelt i nærvær av en uorganisk eller tertiær organisk base, eller at

i) et urinstoff av den generelle formel



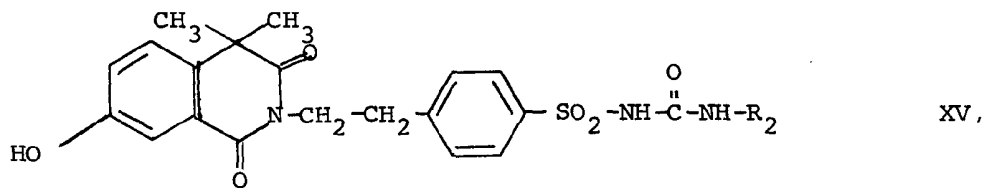
i hvilken

R_1 og R_2 har den foran anførte betydning og

R_4 er en eventuelt substituert alkyl-, aralkyl- eller arylrest, dealkyleres i nærvær av en syre, eller at

j) for fremstilling av forbindelsen av den generelle formel I

hvor R_1 er en alkoksyrest med 1-4 karbonatomer, alkyleres en 7-hydroksyisokinolinforbindelse av den generelle formel,



i hvilken

R_2 har den foran anførte betydning, eller dennes alkalisalt, hensiktsmessig i nærvær av en uorganisk eller tertiær organisk base, og de i henhold til fremgangsmåtene a-j erholdte forbindelser av den generelle formel I overføres om ønskes til deres alkalialter.

132198

2. Analogifremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av N-cykloheksyl-N'-{4-[2-(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-4,4-dimetyl-isokinolyl-(2)-etyl]-benzensulfonyl}-urinstoff, k a r a k t e r i s e r t ved at det som utgangsmaterialer i de alternative fremgangsmåter a) - i) anvendes forbindelser med de generelle formler II - XIV hvor R_2 er cykloheksyl og R_1 er metoksy, eller at forbindelsen med den generelle formel XV ifølge alternativ j) hvor R_2 er cykloheksyl, metyleres.