



*Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.06.73 (P. 193522)

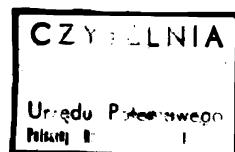
Pierwszeństwo: 30.06.72 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.74

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1978

MKP C07d 57/02

Int. Cl.² C07D 471/04



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyá-
ra RT., Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych aminoimidazoloizochinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych aminoimidazoloizochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, D oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, rodnik aryloalkilowy o 7—10 atomach węgla, Y oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub rodnik fenyłowy, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasem.

Stwierdzono, że związki o wzorze 1 powodują zmniejszenie oporu perfuzji w naczyniach wieńcowych, przyspieszanie perfuzji, zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, poprawę stosunku ilości tlenu dostarczanego do ilości tlenu potrzebnego, będącego miarą dotlenienia serca, a także korzystnie wpływają na wydajność pracy serca.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym A i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aldehydem i otrzymany produkt pośredni, ewentualnie bez wyodrębniania redukuje się borowodor-kiem sodu lub katalitycznie, np. w obecności pal-
lady osadzonego na węglu aktywnym, a następnie otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem lub otrzy-
maną sól addycyjną z kwasem związku o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się w wolną zasadę.

2

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2 są związkami nowymi.

Testy farmakologiczne wykonywano sposobami niżej opisanymi na psach uśpionych za pomocą 5 Nembutalu podawanego dożylnie w ilości 25 mg/kg.

Badanie wpływu związku na tętniczne ciśnienie krwi. Średnie ciśnienie krwi mierzono w krwio-
obiegu, w tętnicy szyjnej psa, wprowadzając do
niej urządzenie pomiarowe Stathama z elektro-
monometrem Hellige'a i rejestrując sygnały w
sposób ciągły za pomocą wielościeżkowego rejes-
tratora Hellige'a. Wyniki podano w tablicy I.

Badanie rozszerzania naczyń wieńcowych. Po-
miar perfuzji w naczyniach wieńcowych oparto na
badaniach procesów cieplnych. Do zatoki wieńco-
wej wprowadzano stały strumień zimnej cieczy
(por. Szekeres L., Papp J.Gy., Fischer E., Acta
Physiol. Acad. Sci. Hung 33, 115 (1969) i za po-
mocą Micrographu typu KIPP rejestrowano syg-
nały z termoelementu znajdującego się w tej za-
toce. Opór wieńcowy wyrażano w dowolnie przy-
jętych jednostkach jako stosunek średniego tętni-
czego ciśnienia krwi (mm Hg) do perfuzji naczyń
wieńcowych (ml/min/100 g). Wyniki przedstawiono
w tablicy II.

Badanie dotleniowe serca. W trakcie badań per-
fuzji naczyń wieńcowych prowadzono również po-
miary stopnia nasycenia krwi tlenem, zasysając
pompką perystaltyczną krew z zatoki wieńcowej,
ze stałą szybkością, przepuszczając ją przez Oxy-
30

meter typu KIPP i zwracając do żyły skrzelowej. Wyniki pomiarów rejestrowano w sposób ciągły. Stopień nasycenia krwi tętniczej tlenem i zawartość hemoglobiny we krwi oznaczano za pomocą hemometru Zeissa. Na podstawie tych danych obliczano ilość tlenu zużywanego w lewej komorze serca (ml/100 g/min). W celu scharakteryzowania utleniającego metabolizm mięśnia sercowego i określenia stopnia wykorzystania dostarczonego tlenu obliczano także stosunek ilości tlenu dostarczanego do ilości tlenu potrzebnego. Szczegóły można znaleźć w pracy L. Szekeresa, J.Gy, Pappa i E. Fischera, opublikowanej w European J. Pharmacol., 2, 1 (1967). Wyniki badań zamieszczono w tablicy III.

Badanie wydajności pracy lewej komory serca. Wydajność pracy tej komory serca określano na podstawie minutowej pojemności serca, wyznaczonej sposobem infuzji zimnej cieczy (Szekeres L., Papp. J.Gy., Fischer E., Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 33, 115 (1969), średniego tętniczego ciśnienia krwi, użycia tlenu w lewej komorze serca (ml/min/100 g) oraz pracy lewej komory serca (mkg/min). Wyniki podano w tablicy IV.

Toksyczność. Dokładne badanie toksyczności, prowadzono na szczurach o ciężarze 158–200 g. Dawkę wstrzykiwano do żyły ogonowej w ciągu co najwyżej 5 sekund w ilości 0,2 ml/100 g. Wartości LD₅₀ i granice tolerancji określano z liczby szczurów zdechłych w ciągu 24 godzin, korzystając ze sposobu podanego przez Lichtfielda i Wilcoxona (J. Pharmac. exp. Ther. 96, 99 (1949).

Tablica I

Dawka (mg/kg) podawana dożylnie	n	Tętniczne ciśnienie krwi		
		Wartość podstawowa (Hgmm)	Wartość po podaniu dawki (Hgmm)	Różnica %
1	5	127	104	– 18
2	5	124	92	– 26
4	6	105	67	– 36

Tablica II

Dawka (mg/kg) podawana dożylnie	n	Perfuzja w naczyniach wieńcowych ml/min/100 g			Opory perfuzji w naczyniach wieńcowych (Hgmm/ml/min/100 g)		
		Wartość podstawowa	Wartość po dodaniu dawki	Różnica	Wartość podstawowa	Wartość po dodaniu dawki	Różnica
1	5	24	87	+ 4	1,88	1,46	– 22
2	5	82	100	+ 22	1,00	1,31	– 31
4	6	84	108	+ 29	1,33	0,71	– 47

Kompozycje farmaceutyczne zawierają jako składnik aktywny związek o wzorze 1 lub jego sól oraz dopuszczalne w lecznictwie, obojętne, nietoksyczne nośniki lub rozcieńczalniki organiczne lub nieorganiczne.

Produkty te można stosować w postaci tabletek, kapsulek, czopków itp., w postaci półstałej, jak na

przykład masę lub ciekłą, takiej jak roztwory, emulsje lub zawiesiny. Leki te mogą zawierać materiały pomocnicze, takie jak stabilizatory, środki emulgujące i zwilżające, sole i bufony zmieniające ciśnienie osmotyczne, dopuszczalne w lecznictwie zarobki i/lub inne substancje aktywne farmakologiczne.

Przykład I. Do 2,3 g 3-amino-5,6-dwuwodor-8,9-dwumetoksyimidazo(5,1-a)izochinolinu dodaje się, 1,1 g benzaldehydu oraz 20 ml absolutnego alkoholu i całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 5 godzin. Po oziębieniu krystalizuje się 3,1 g 3-benzylidenoamino-5,6-dwuwodor-8,9-dwumetoksyimidazo(5,1-a)izochinolinu o temperaturze topnienia 176°C (z alkoholu).

Dla wzoru C₂₀H₁₉N₃O₂ obliczono C 72,05% H 5,75% N 12,61% znaleziono C 72,35% H 5,80% N 12,89%

1,6 g tak otrzymanego produktu rozpuszcza się w 100 ml metanolu i do roztworu dodaje 0,5 g borowodorku sodu w ciągu 0,5 godziny. Następnie roztwór pozostawia się na pewien czas w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika do pozostałości dodaje się wodę. Wykrystalizowany produkt odsącza się i suszy. Otrzymuje się 1,7 g 3-benzylamino-5,6-dwuwodor-8,9-dwumetoksyimidazo(5,1-a)izochinolinu.

1,7 g tak otrzymanego produktu rozpuszcza się w gorącym metanolu i ciepły roztwór zakwasza się metanolem roztworem chlorowodoru. Po oziębieniu krystalizuje 1,4 g chlorowodorku 3-benzylamino-5,6-dwuwodor-8,9-dwumetoksyimidazo(5,1-a)izochinolinu o temperaturze topnienia 250–252°C.

Dla wzoru C₂₀H₂₂N₃O₂Cl obliczono C 61,59% H 5,96% N 11,31% Cl 9,53% znaleziono C 64,48% H 6,02% N 11,50% Cl 9,31%

Związek tak otrzymany zwiększa kurczliwość o 40% przy dawce 1–2 mg/kg w ciągu 26–28 minut, zwiększa pojemność minutową serca o 30% u uśpionych psów przy dawce 2 mg/kg, przy czym efekt ten trwa 16 minut. Przy dawce 2 mg/kg zmniejsza się opór płucnego układu naczyniowego w ciągu 20 minut. Podanie związku poprawia wy-

dajność pracy serca u uśpionych psów. Przy dawce 0,6 mg/kg zwiększa się o 77% perfuzja w udzie u uśpionych psów w ciągu 16 minut. Przy dawce 1 mg/kg zwiększa się perfuzja w układzie szyjnym o 31% w ciągu 24 minut. In situ związek, przy dawce 2 mg/kg, podwyższa się 104% próg elektryczny włókienek w mięśniach przedsionka serca

Tablica III

Dawka (mg/kg) podawana dożylnie	n	Zużycie tlenu w lewej komorze serca (ml/min/100 g)			Stosunek ilości tlenu dostarczonego do ilości tlenu zużytego w lewej komorze serca		
		Wartość podsta- wowa	Wartość po dodaniu dawki	Różnica	Wartość podsta- wowa	Wartość po dodaniu dawki	Różnica
1	5	9,8	8,0	— 18	1,48	1,68	+ 14
2	5	9,4	7,5	— 20	1,51	1,93	+ 28
4	6	8,7	8,7	—	1,77	2,12	+ 20

Tablica IV

Dawka (ml/kg) poda- wana dożylnie	n	Wydajność pracy lewej komory serca		
		Wartość podsta- wowa	Wartość po dodaniu dawki	Różnica
1	5	0,35	0,49	+ 40
2	5	0,36	0,46	+ 28
4	6	0,27	0,35	+ 22

u kotów, a w mięśniach komory serca kotów zwiększa to próg o 50% przy dawce 2 mg/kg w ciągu 41 minut i o 82% przy dawce 4 mg/kg.

Przykład II. 2,45 g 3-amino-5,6-dwuwodoro-8,9-dwumetoksyimidazo(5,1-a)izochinoliny ogrzewa się w ciągu 3 godzin z 1,2 ml aldehydu butyrowego i 43 ml bezwodnego etanolu. Połowę ilości rozpuszczalnika odparowuje się i do pozostałości dodaje się 1,0 ml aldehydu butyrowego. Mieszaninę reakcyjną gotuje się przez trzy godziny i następnie chłodzi do temperatury pokojowej. Następnie mieszając dodaje się w ciągu 30 minut 0,6 g borowodorku sodowego. Mieszaninę reakcyjną gotuje się przez 30 minut i następnie odparowuje do suchej pozostałości. Do pozostałości dodaje się 15 ml wody i sączy wydzielony produkt. Otrzymuje się 2,1 g jednowodzianu 3-butyloamino-5,6-dwuwodoro-8,9-dwumetoksyimidazo(5,1-a)izochinoliny. Temperatura topnienia 134—136°C (z 96% etanolu).

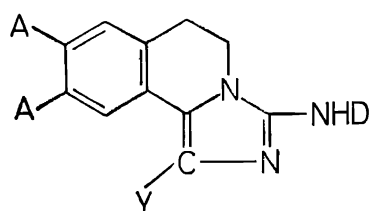
Analiza

Obliczono C 63,93% H 7,89% N 13,16%
otrzymano C 63,62% H 7,98% N 12,88%

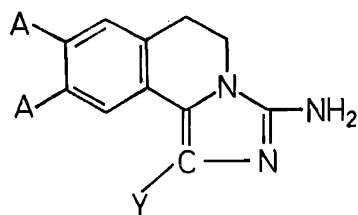
Przykład III. Do 5,0 g 3-benzylidenoamino-5,6-dwuwodoro-8,9-dwumetoksyimidazo(5,1-a)izochinoliny dodaje się w temperaturze 50—60°C 50 ml etanolu i 0,5 g palladu osadzonego na węglu aktywnym. Uwodornianie przeprowadza się pod ciśnieniem atmosferycznym. Po zakończeniu uwodorniania roztwór sączy się i zakwasza przesącz stężonym kwasem solnym. Otrzymuje się 4,5 g 3-benzylloamino-5,6-dwuwodoro-8,9-dwumetoksyimidazo(5,1-a)izochinoliny o temperaturze topnienia 250—252°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych aminoimidazoloizochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę alkoksyłową o 1—4 atomach węgla, Y oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub fenylową, D oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę aralkilową o 7—10 atomach węgla, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasem, znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym A i Y mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z aldehydem, a powstały związek pośredni, ewentualnie bez wyodrębniania redukuje się borowodorkiem sodu lub katalitycznie, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przekształca w jego sól addycyjną z kwasem lub uwalnia z soli.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako katalizator stosuje się pallad osadzony na węglu aktywnym.



Wzór 1



Wzór 2