



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

64371

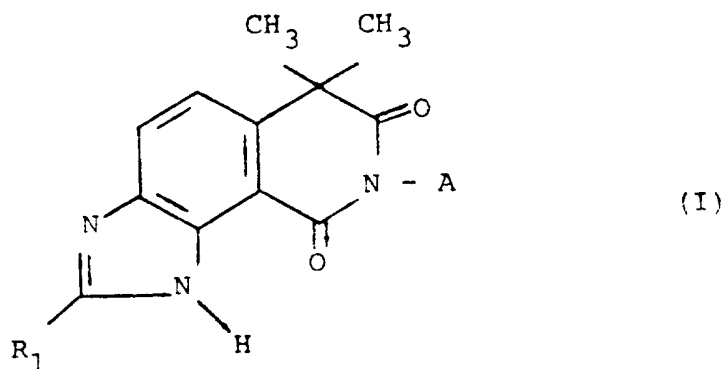
C Patentti myönnetty 10 11 1933
(45) Patent meddelat

(51) Kv. Ik. ³ Int. Cl. ³ C 07 D 471/04

(21) Patenttihakemus — Patentensökning	782011
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	22.06.78
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag	22.06.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	22.01.79
(44) Nähtävöksiäpanon ja kuul. julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.07.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	21.07.77
21.07.77 Saksan Liittotasavalta-Föbunds- republiken Tyskland(DE) P 2732951.7, P 2732906.2	

- (71) Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung,
Biberach an der Riss, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE)
- (72) Volkhard Austel, Biberach, Eberhard Kutter, Biberach,
Joachim Heider, Warthausen, Wolfgang Eberlein, Biberach,
Willi Diederer, Biberach, Walter Haarmann, Biberach,
Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE),
Walter Kobinger, Wien, Christian Lillie, Wien, Itävalta-Österrike(AT)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa kardiovaskulaarisia 5H, 7H-imidatso/4,5-h/-
-isokinoliini-4,6-dioneja - Förfarande för framställning av
kardiovaskulära 5H, 7H-imidazo/4,5-h/-isokinolin-4,6-dioner

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa kardiovaskulaarisia
5H,7H-imidatso/4,5-h/-isokinoliini-4,6-dioneja, joilla on
yleiskaava (I)

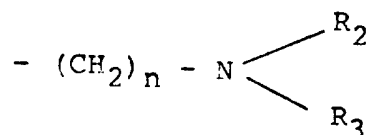


jossa

R_1 on mahdollisesti fenyyli-ryhmällä substituoitu alkyyli-ryhmä,
jossa on 1-3 hiiliatomia, sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 3-6-hiili-
atomia tai mahdollisesti halogeeniatomilla, hydroksi-, metoksi-,
metyyli-merkaptto-, metyyli-sulfinyyli-, metyyli-sulfonyyli- ja/tai

64371

bentsyylioksi-ryhmällä mono- tai disubstituoitu fenyyliryhmä, jolloin substituentit voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ja A on ryhmä, jonka kaava on



missä

R_2 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia
 R_3 on mahdollisesti dimetoksifenyyliryhmällä substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia tai R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpi-atomin kanssa piperidi-
 no-, morfolino- tai piperatsinoryhmän, jolloin piperatsinoryhmä on substituoitu 4-asemassa alkyyliryhmällä, jossa on 1-3 hiili-
 atomia, ja
 n on luku 2 tai 3, sekä niiden fysiologisesti sopivia happo-
 additiosuoloja epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa.

Yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Anksiolyyttisen vaikutuksen lisäksi niillä on erityisesti kardiovaskulaarinen vaikutus. Siten yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on erityisesti antiaritmisiä vaikutuksia.

Ryhmien R_1 , R_2 ja R_3 määritelmien yhteydessä mainittujen merkitysten mukaisesti tarkoitetaan R_1 siten erityisesti metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli-, bentsyyli-, 1-fenyylietiyyli-, 1-fenyylipropyyli-, 2-fenyylietiyyli-, 2-fenyylipropyyli-, 3-fenyylipropyyli-, 3-fenyyl-2-propyyli-, fenyyl-, metoksifenyyl-, dimetoksifenyyl-, kloorifenyyl-, dikloorifenyyl-, fluorifenyyl-, difluorifenyyl-, hydroksifenyyl-, dihydroksifenyyl-, bromifenyyl-, dibromifenyyl-, kloori-bromifenyyl-, metyylimerkaptofenyyl-, bismetyylimerkaptofenyyl-, metyylisulfinyylifenyyl-, bismetyylisulfinyylifenyyl-, metyylisulfonyylifenyyl-, bismetyylisulfonyylifenyyl-, bentsyylioksisfenyyl-, dibentsyylioksisfenyyl-, hydroksimetoksisfenyyl-, hydroksi-metyylimerkaptofenyyl-, hydroksi-metyylisulfinyylifenyyl-, hydroksi-metyylisulfonyylifenyyl-, hydroksibent-

sylioksi-fenyyli-, hydroksi-kloorifenyyli-, hydroksi-bromifenyyli-, metoksi-metyylimerkaptofenyyli-, metoksi-metyylisulfinyyli-fenyyli-, metoksi-metyylisulfonyyli-fenyyli-, metoksi-bentsyylioksi-fenyyli-, metoksi-kloorifenyyli-, metoksi-fluorifenyyli-, metoksi-bromifenyyli-, metylimerkapto-metyylisulfinyyli-fenyyli-, metyylimerkapto-metyylisulfonyyli-fenyyli-, metyylimerkapto-bentsyylioksi-fenyyli-, metyylimerkapto-kloorifenyyli-, metyylimerkapto-bromifenyyli-, metyylisulfinyyli-metyylisulfonyyli-fenyyli-, metyylisulfinyyli-kloorifenyyli-, metyylisulfinyyli-bromifenyyli-, metyylisulfinyyli-bentsyylioksi-fenyyli-, metyylisulfonyyli-kloorifenyyli-, metyylisulfonyyli-bromifenyyli- tai metyylisulfonyyli-bromifenyyli-ryhmää.

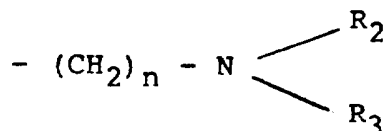
R₂ tarkoittaa vetyatomia, metyyli-, etyyli-, propyyli- tai isopropyyli-ryhmää ja

R₃ tarkoittaa metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, dimetoksi-bentsyyli-, 1-(dimetoksifenyyli)-etyyli-, 2-(dimetoksifenyyli)-etyyli-, 3-(dimetoksifenyyli)-propyyli- tai 3-(dimetoksifenyyli)-2-propyyli-ryhmää ja

R₂ ja R₃ merkitsevät yhdessä typpi-atomin kanssa piperidino-, morfolino-, N-metyyli-piperatsino-, N-etyyli-piperatsino-, N-propyyli-piperatsino- tai N-isopropyyli-piperatsinoryhmää.

Erityisen suositeltuja yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa

R₁ on metyyli-, etyyli-, bentsyyli-, 1-fenyylietyyli-, 2-fenyylietyyli-, syklopropyyli-, sykloheksyyli-, 4-kloorifenyyli-, 2-metoksi-5-metyylisulfinyyli-fenyyli- tai 2-metoksi-5-metyylisulfonyyli-fenyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka voi olla mono- tai disubstituoitu 2- ja/tai 4-asemassa metoksi-, hydroksi-, metyylimerkapto-, metyylisulfinyyli ja/tai metyylisulfonyyli-ryhmällä, ja A on ryhmä, jonka kaava on



jolloin

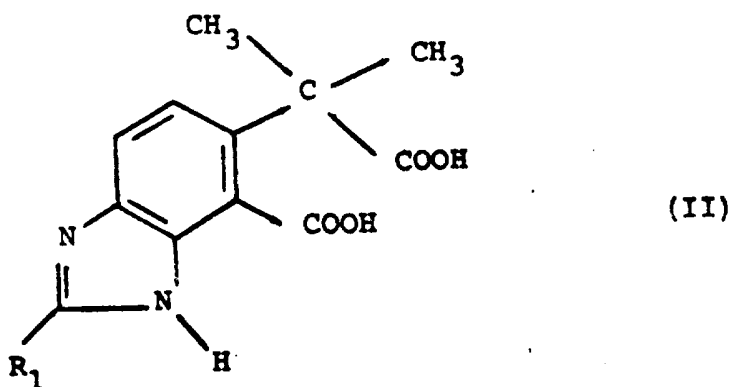
R₂ on vetyatomi, metyyli-, etyyli- tai propyyli-ryhmä,

R_3 on metyyli-, etyyli-, propyyli- tai 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyliryhmä tai

R_2 ja R_3 merkitsevät yhdessä niiden välissä sijaitsevan typpiätomin kanssa piperidino-, morfolino- tai N-metyyli-piperatsinoryhmää ja n on luku 2 tai 3.

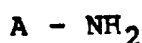
Keksinnön mukaisesti valmistetaan yleiskaavan I mukaiset uudet yhdisteet seuraavilla menetelmillä:

a) Yleiskaavan II mukainen dikarboksyylihappo



jossa

R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen johdannainen, kuten anhydridi, esteri, amidi, imidi tai halogenidi, saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen amiinin kanssa



(III)

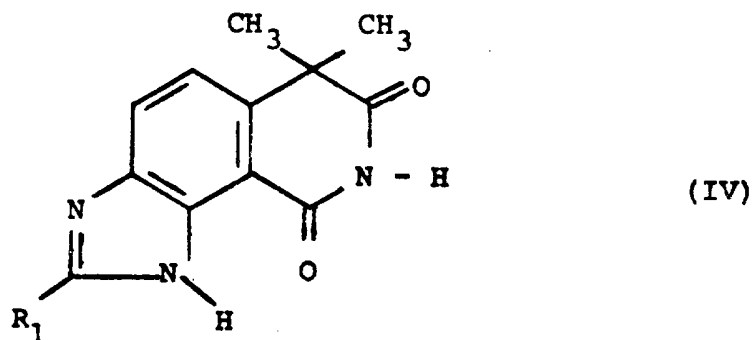
jossa

A tarkoittaa samaa kuin edellä.

Reaktio suoritetaan yleiskaavan II mukaisen dikarboksyylihapon käytetystä johdannaisesta riippuen lämpötiloissa välillä 50 ja 250°C, mahdollisesti liuottimessa, kuten tetraliinissa tai etyleeniglykolissa, parhaiten kuitenkin sulatteessa. Jos käytetään yleiskaavan II mukaista karboksyylihappoa, niin reaktio suoritetaan parhaiten etyleeniglykolin kiehumislämpötilassa. Reaktio voidaan suorittaa kuitenkin myös käyttämällä yleiskaavan II mukaisen karboksyylihapon vastaavaa ammoniumsuolaa tai vastaavaa amidia korote-

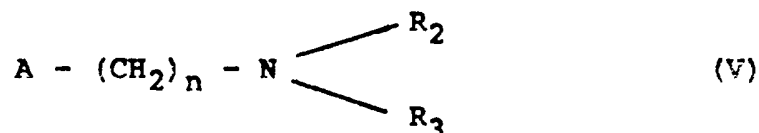
tuissa lämpötiloissa, mahdollisesti vettä lohkaisevan aineen, kuten suolahapon, rikkihapon, p-tolueenisulfonihapon tai fosforioksi-
kloridin läsnäollessa.

b) Yleiskavan IV mukainen isokinoliini-dioni



jossa

R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen alkalisuolaa saatetaan
reagoimaan yleiskaavan V mukaisen amiinin kanssa

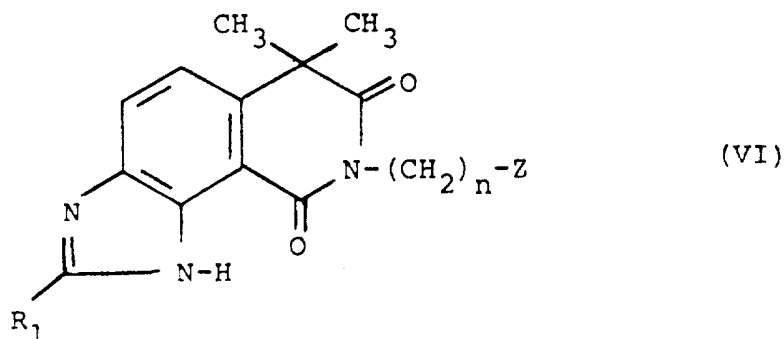


jossa

R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja
 Z on poistuva ryhmä, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi tai sulfo-
nyylioksi-ryhmä, kuten p-tolueenisulfonyylioksi-ryhmä.

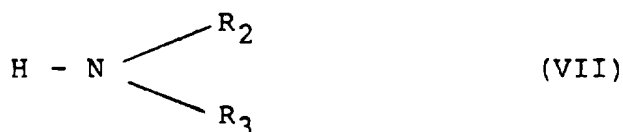
Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, esimerkiksi dimetyylisulfoksidissa tai dimetyyliformamidissa, alkaliemäksen, kuten natriumhydridin, natriumamidin, kaliumkarbonaatin tai kalium-
tert.-butylaatin läsnäollessa ja lämpötiloissa välillä 0 ja 200°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 20 ja 160°C. Reaktio voi-
daan suorittaa kuitenkin myös ilman liuotinta.

c) Yleiskaavan VI mukainen isokinoliini-dioni



jossa

R_1 ja h tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Z on poistuva ryhmä, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi tai sulfonyylioksi-ryhmä, kuten *p*-tolueenisulfonyylioksi-ryhmä, saatetaan reagoidaan yleiskaavan VII mukaisen amiinin kanssa



jossa

R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten dioksaanissa, dimetyylisulfoksidissa, dimetyyliformamidissa tai tetra-liinissa, mahdollisesti, kun mukana on epäorgaanista emästä, kuten natriumkarbonaattia tai kaliumkarbonaattia, tertiääristä orgaanista emästä, kuten trietyyliamiinia, pyridiiniä tai kolloidiinia, tai ylimäärä yleiskaavan VII mukaista käytettyä amiinia, lämpötiloissa välillä 50 ja 200°C, parhaiten reaktioseoksen kiehumislämpötilassa, esimerkiksi 100 - 160°C:ssa. Tertiäärinen organinen emäs ja/tai yleiskaavan VII mukaisen käytetyn amiinin ylimäärä voi samanaikaisesti toimia liuottimena. Reaktio voidaan kuitenkin suorittaa myös ilman liuotinta.

Jos saadaan yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu metyyli-merkaptoryhmällä, niin tämä voi-

daan muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi metyyylisulfinyyli- tai metyyylisulfonyyliyhdisteeksi käyttämällä yksi tai kaksi ekvi- valenttia hapetinta,

ja/tai kun saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu metyyylisulfinyyli-ryhmällä, niin tämä voidaan muuntaa yleiskaavan I mukaiseksi vastaavaksi metyyli- sulfonyyli-ryhmäksi hapettimen avulla,

ja/tai kun saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu bentsyylioksiryhmällä, niin tämä voidaan muuntaa vastaavaksi hydroksiyhdisteeksi poistamalla bent- syyli-ryhmä.

Vastaavan yleiskaavan I mukaisen yhdisteen myöhemmin tapahtuva hapettaminen suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten jääetikassa tai vesi/jääetikassa hapettimella, kuten vetyperoksi- dilla, mahdollisesti, kun mukana on alkaliasetaattia, kuten natrium- asetaattia, lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 10 ja 50°C.

Bentsyyli-ryhmä poistetaan jälkikäteen yleiskaavan I mukaisesta vas- taavasta yhdisteestä tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten metanolissa tai etikkahappoesterissä katalyyttisesti aktivoitulla vedyllä, esimerkiksi vedyllä, kun mukana on palladium/hiiltä, 3 - 6 ilmankehän vetypaineessa ja lämpötilassa 40 - 60°C.

Keksinnön mukaisesti saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan edelleen muuntaa fysiologisesti sopiviksi suoloikseen epäorgaani- silla tai orgaanisilla hapoilla. Sopiviksi hapoiksi ovat osoittau- tuneet esimerkiksi kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, maitohappo, sitruunahappo, fumaarihappo tai maleiini- happo.

Lähtöaineina käytetyt yleiskaavojen II - VII mukaiset yhdisteet saadaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi yleiskaavan II mukainen yhdiste saadaan kondensoimalla vastaava asyyliamino- amino-yhdiste ja yleiskaavan VI mukainen yhdiste saadaan saatta-

malla vastaava isokinoliinidioni reagoimaan sopivan halogeeniyhdisteen kanssa.

Kuten jo edellä mainittiin, on yleiskaavan I mukaisilla uusilla yhdisteillä ja niiden fysiologisesti sopivilla happoadditiosuoloilla arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Niillä on aksio-lyyttisten vaikutusten lisäksi erityisesti kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Siten yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on erityisesti antiarrytmisiä vaikutuksia.

Seuraavalla tavalla tukittiin esimerkiksi yhdisteiden

A = 7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(2-dietyyliamino-etyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi,

B = 7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(3-dietyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi,

C = 7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(3-piperidino-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi ja

D = 7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(2-dimetyyliamino-etyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi,

1. Vaikutus eristetyn, sähköisesti ärsytetyn marsunsydämen vasemman eteisen efektiiviseen refrakteerijaksoon

Menetelmä:

Kumpaakin sukupuolta olevat marsut tapettiin lyömällä niskaan. Rintakehän avaamisen jälkeen sydän poistettiin nopeasti ja asetettiin tyrodiliuokseen, jossa jatkokäsittelyt suoritettiin. Eteiset erotettiin kammioista Annulus fibrosus'ta pitkin, mutta vain vasenta eteistä käytettiin. Ärsyttäminen suoritettiin Grass-stimulaattorilla, S4G, 12 volttia, kesto aika 1 millisekunti, suorakulmainen impulssi. Eteisiä pidettiin 37-aseteisessä styroliliuoksessa (pro 1 136,8 mVal NaCl, 2,68 mVal KCl, 0,2625 mVal MgCl₂, 0,17 mVal

NaH_2PO_4 , 11,9 mVal NaHCO_3 , 1,8 mVal CaCl_2 , 3 g glukoosi) jonka läpi kuplitettiin koko kokeen ajan O_2/CO_2 (98 % / 2 %) kaasua. Mekano-grammi rekisteröitiin isometrisesti Grass Polygraphen P5 laitteella tensometriliuskan avulla. Supistusten määrä laskettiin ja sitä verrattiin ärsytyslaitteella annettuun taajuuteen.

Ensin testattiin kaikki taajuudet 1 Hz:stä aina "maksimaaliseen seurantataajuuteen" asti (joka 10. sekunti taajuutta nostettiin 1 Hz). Kolmesta, "esinäytteestä" määritettiin keskiarvon avulla "maksimaalisen seurantataajuuden" vertailuarvo. Yksittäisten ärsytystapahtumien välillä pidettiin 5 minuutin "lepotauko", jonka aikana ärsytettiin taajuudella 0,5 Hz.

Vertailuarvon laskemisen jälkeen testattava yhdiste lisättiin tyrodiliuokseen ja ärsytettiin edelleen taajuudella 0,5 Hz. Viiden ensimmäisen minuutin aikana tarkkailtiin yhdisteen inotrooppista vaikutusta. Viiden ja 10 minuutin kuluttua yhdisteen antamisesta suoritettiin kummallakin kertaa yksi ärsytystapahtuma. Näiden kahden tuloksen (5 minuutin ja 10 minuutin arvo) keskiarvo merkittiin yhdisteen antamisen jälkeiseksi maksimaaliseksi seurantataajuudeksi. Ensin annettiin pieniä annoksia. Maksimaalisen seurantataajuuden määrittämisen jälkeen lisättiin yhdistettä kumulatiivisesti seuraavaksi korkeampaan annokseen asti ja määritettiin tämän annoksen maksimaalinen seurantataajuus.

Periaate:

Nk "maksimaalinen seurantataajuus" määritetään ärsyttämällä sydäntä nousevalla ärsytystaajuudella. Kun kahden peräkkäisen ärsyksen väli tulee lyhyemmäksi, niin jollain tietyllä ärsyketaajuudella molemmat kaksi ärsykettä joutuvat tapahtuneen sydämen toiminnan refrakteerijaksoon, jolloin supistuminen ei ole seurauksena. "Maksimaalinen seurantataajuus" mittaa siten efektiivistä refrakteerijaksoa. Yhdisteet, jotka pienentävät "maksimaalista seurantataajuutta", pidentävät siten tehollista refrakteerijaksoa:

Graafisesti määritettiin konsentraatio, joka pienensi maksimaalista

seurantataajuutta 50 %:iin vertailuarvosta:

Yhdiste	ED ₅₀ , ug/ml
A	1,8
B	5,0
C	6,7
D	4,8

2. Antiarrytmisen vaikutus kloroformilla indusoitua kammiovärinää vastaan hiirillä:

Suoritus:

Jos hiiri laitetaan kloroformilla kyllästettyyn lasiastiaan, niin se narkotisoituu noin 40 sekunnin kuluttua, hengitys lakkaa ja noin 20 minuutin kuluttua se alkaa haukkoa henkeään.

Heti hengenhaukkomisen lakattua eläin poistetaan astiasta, sydän poistetaan nopeasti ja tarkkaillaan sydämen toimintaa. Yhden minuutin tarkkailuajan kuluessa esiintyy lähes kaikilla eläimillä spontaania kammionvärinää tai se voidaan aiheuttaa koskettamalla sydäntä pinsetillä.

Esikäsittelemällä antiarrytmikoilla voitiin alentaa kammiovärinän riippuvuutta annostuksesta. Annos-vaikutuskäyrästä laskettiin ED₅₀-arvo ja standardipoikkeama [Miller, L.C. ja Tainter, M.L., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261 (1944)].

Kokeissa käytettiin koirashiiriä, joiden paino oli 20 - 25 g.

Annostakohti käytettiin 10 eläimen ryhmiä.

Kokeissa määritettiin annos, jolla i.v. ja p.o. antamisen jälkeen kammiovärinä estyi 50 %:ssa eläimistä 1 minuutti kokeen alkamisesta:

Yhdiste	ED ₅₀	mg/kg	Oraalinen vaikutusaste
	i.v.	p.o.	ED ₅₀ i.v. x 100 / ED ₅₀ p.o.
A	2,4	21,2	11,1 %
B	6,4	29	22,1 %
C	10,5	130	8,1 %
D	6,1	23,5	26,0 %

3. Akuutti toksisuus

Akuutti toksisuus määritettiin eri annosten antamisen jälkeen hiiriryhmillä. Saatiin annos, jossa eläimistä kuoli 50 %.

Yhdiste	Toksisuus
B	LD ₅₀ : 92 mg/kg p.o. 61 mg/kg i.p.

Keksinnön mukaisesti valmistetut uudet yleiskaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa voidaan työstää farmaseuttista käyttöä varten, mahdollisesti yhdistelmänä muiden tehoaineiden kanssa, tavallisiksi galeenisiksi valmisteiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, ampulleiksi, liuoksiksi, suspensioiksi tai lääkepuikoiksi. Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet sopivat sydämen rytmihäiriöiden hoitoon, erityisesti sydänlihaseinfarktin ja Angina pectoriksen yhteydessä, yksittäisannoksen ollessa tarkoituksenmukaisesti 20 - 50 mg.

Seuraavissa esimerkeissä A ja B on kuvattu keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettyjen lähtöaineiden valmistusta.

Esimerkki A

7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-hydrokloridi

a) 4,4-dimetyyli-7-asetamido-8-nitro-2H,4H-isokinoliini-1,3-dioni

800 ml:aan savuavaa typpihappoa lisättiin sekoittaen -20°C:ssa annoksittain 220 g 4,4-dimetyyli-7-asetamido-2H,4H-isokinoliini-1,3-dionia ja sekoitettiin edelleen 1 tunti samassa lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin jäiden päälle, saostunut sakka erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin ilmassa ja kiehautettiin isopropanolin kanssa. Jäähdyttämisen jälkeen erotettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä.

Saanto: 222 g (85 % teoreettisesta),

Sp. 249°C (hajoaa).

b) 4,4-dimetyyli-7-bentsoyyliamino-8-nitro-2H,4H-isokinoliini-1,3-dioni

43,8 g 4,4-dimetyyli-7-asetamido-8-nitro-2H,4H-isokinoliini-1,3-dionia, 200 g ksyleeniä ja 104 g bentsoyylikloridia sekoitettiin keskenään ja keitettiin 10 tuntia sekoittaen. Jäähdyttämisen jälkeen erotettiin suodattamalla ja pestiin tolueenilla ja petrolieetterillä.

Saanto: 36 g (68 % teoreettisesta)

Sp. yli 270°C.

c) 7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6 dioni-hydrokloridi

17,6 g 4,4-dimetyyli-7-bentsoyyliamino-8-nitro-2H,4H-isokinoliini-1,3-dionia hydrattiin 1200 ml:ssa metanolia 8 tunnin aikana 5 at vetypaineessa 50°C:ssa, kun mukana oli 1,5 g 10 %:sta Pd/hiiltä. Tällöin muodostuneeseen 4,4-dimetyyli-7-bentsoyyliamino-8-amino-2H,4H-isokinoliini-1,3-dionin liuokseen lisättiin 300 ml kyllästettyä metanolipitoista suolahappoa ja keitettiin 3 tuntia refluk-

soiden. Katalyytti erotettiin suodattamalla, suodos haihdutettiin 100 ml:ksi ja lisättiin 100 ml eetteriä. Saostunut tuote erotettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä.

Saanto: 14,8 g (86,5 % teoreettisesta)

Sp. yli 260°C.

Esimerkki B

7,7-dimetyyli-2-bentsyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni

9 g 2-bentsyyli-4-karboksi-5-(2-karboksi-2-propyyli)-bentsimidatsoليا liuotettiin 80 ml:aan väkevää ammoniakkia. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä kuumennettiin 1 tunti 180°C:ssa ja tuote kiteytettiin uudelleen isopropanolista.

Saanto: 4,75 g (56 % teoreettisesta)

Sp. 224 - 225°C.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin.

Esimerkki 1

2,7,7-trimetyyli-5-(3-dietyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]-isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

4,2 g 2,7,7-trimetyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia liuotettiin 50 ml:aan dimetyylisulfoksidia, liuokseen lisättiin annoksittain 2,6 g natriumhydridin 55 %:sta suspensiota öljyssä ja sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen lisättiin 4,8 g 3-di-etyyliamiopropyylibromidi-hydrobromidia, sekoitettiin tunti huoneen lämpötilassa ja 4 tuntia 80°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen laimennettiin vedellä ja uutettiin kloroformilla. Kloroformifaasit pestin vedellä, haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväässä (eluointiaine: kloroformi/asetoni = 19.1). Dihydrokloridi saostettiin eetteripitoisella suolahapolla asetoni/etanolista.

Saanto: 19 g (29,5 teoreettisesta),
Sp. yli 250°C.

Esimerkki 2

2,7,7-trimetyyli-5-(2-dietyyliamino-etyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]-isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

4,2 g 2,7,7-trimetyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia liuotettiin 100 ml:aan dimetyyliformamidia ja liuokseen lisättiin 3,4 g dietyyliaminoetyylikloridi-hydrokloridia ja 4,1 g kaliumkarbonaattia. Seosta kuumennettiin 8 tuntia refluksoiden, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois tyhjiössä, jäännökseen lisättiin vettä ja uutettiin kloroformilla. Kloroformifaasi haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväässä (eluoointiaine: kloroformi/asetoni = 19:1). Dihydrokloridi saostettiin eetteripitoisella suolahapolla asetoni/metanolista ja kiteytettiin uudelleen asetoni/metanolista.

Saanto: 1,2 g (19,3 % teoreettisesta)
Sp. yli 250°C.

Esimerkki 3

7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(3-dietyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-H]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

180°C:ssa kuumennettiin 1 tunti seosta, jossa oli 4,9 g 2-fenyyli-4-karboksi-5-(2-karboksi-2-propyyli)-bentsimidatsolia, 2,6 g dietyyliamino-propyyliamiinia ja 20 ml etyleeniglykolia. Jäähdyttämisen jälkeen laimennettiin vedellä, uutettiin kaksi kertaa kloroformilla, kloroformifaasit haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväässä (eluoointiaine: kloroformi/asetoni = 19:1). Dihydrokloridi saostettiin eetteripitoisella suolahapolla asetonissa.

Saanto: 5,6 g (76 % teoreettisesta)
Sp. 205 - 208°C.

Esimerkki 4

7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(3-dietyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso-
[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

50 ml dimetyylisulfoksidia lisättiin 5,1 g:aan 7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-hydrokloridia ja lisättiin annoksittain 2,6 g antriumhydridin 55 &:sta suspensiota öljyssä. Sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti, minkä jälkeen lisättiin 4,8 g 3-dimetyyliaminopropyyli-bromidi-hydrobromidia ja lämmitettiin 3 tuntia 50°C:ssa. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja uutettiin useita kertoja kloroformilla. Kloroformifaasit haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväässä. Dihydrokloridi saostettiin eetteripitoisella suolahapolla asetonista ja kiteytettiin uudelleen metanoli/asetonista.

Saanto: 3,7 g (50,5 % teoreettisesta)

Sp. 207 - 209°C.

Esimerkki 5

7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(2-dietyyliamino-etyyli)-5H,7H-imidatso-
[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Valmistettiin esimerkin 4 mukaisesti käyttämällä 5,1 g 7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-hydrokloridia ja 3,4 g 2-dietyyliamino-etyylikloridi-hydrokloridia.

Saanto: 3,8 g (53,1 % teoreettisesta)

Sp. yli 250°C.

Esimerkki 6

7,7-dimetyyli-2-bentsyyli-5-(2-morfolino-etyyli)-5H,7H-imidatso-
[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Esimerkin 4 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 1,6 g 7,7-dimetyyli-2-bentsyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 1,2 g 2-morfolino-etyylikloridi-hydrokloridia.

Saanto: 0,5 g (19,7 % teoreettisesta)

Sp. 243 - 246°C.

Esimerkki 7

7,7-dimetyyli-2-fenetyyli-5-[2-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli-amino)-etyyli]-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

a) 7,7-dimetyyli-2-fenetyyli-5-(2-kloori-etyyli)-5H,7H-imidatso-
[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni

Valmistettiin esimerkin 4 mukaisesti huoneen lämpötilassa käyttämällä 4,3 g 7,7-dimetyyli-2-fenetyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 2,2 g 2-bromi-1-kloorietaania. Viskoosinen öljymäinen raakatuote käytettiin sellaisenaan suoraan.

Saanto: 5,3 g (100 % teoreettisesta)

b) 7,7-dimetyyli-2-fenetyyli-5-[2-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyliamino)-etyyli]-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrobromidi

2,8 g 7,7-dimetyyli-2-fenetyyli-5-(2-kloorietyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 5 ml (3,4-dimetoksifenyyli)-etyyliamiinia lämmitettiin 40 minuuttia 150°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen otettiin eetteriin ja uutettiin useita kertoja heikosti etikkahapoisella vedellä. Orgaaninen faasi haihdutettiin, jäännös otettiin asetoniin ja dihydrokloridi saostettiin eetteripitoisella suolahapolla.

Saanto: 0,8 g (18,4 % teoreettisesta)

Sp. k207 - 210°C (hajooa).

Esimerkki 8

7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(2-piperidino-propyyli)-5H,7H-imidatso-
[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Esimerkin 4 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 3,4 g 7,7-dimetyyli-

li-2-fenyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-hydrokloridia ja 3,4 g 3-piperidino-propyylikloridia.

Saanto; 3,2 g (63,6 % teoreettisesta)

Sp. 234 - 238°C (sintrautuu 227°C:sta lähtien).

Esimerkki 9

7,7-dimetyyli-2-(2-metoksi-fenyyli)-5-[3-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyliamino)-propyyli]-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

a) 7,7-dimetyyli-2-(2-metoksi-fenyyli)-5-(3-kloori-1-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni

Esimerkin 4 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 3,7 g 7,7-dimetyyli-2-(2-metoksi-fenyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-hydrokloridia ja 1,9 g 1-bromi-3-klooripropaania. Tuote saostui lisättäessä reaktioliuokseen vettä. Se otettiin metyleenikloridiin, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen isopropanolista haihduttamisen jälkeen.

Saanto: 3,5 g (85 % teoreettisesta)

Sp. 154 - 156°C.

b) 7,7-dimetyyli-2-(2-metoksi-fenyyli)-5-[3-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyliamino)-propyyli]-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

3,4 g 7,7-dimetyyli-2-(2-metoksi-fenyyli)-5-(3-kloori-1-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 4,2 g 2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyliamiinia kuumennettiin 30 minuuttia 140°C:ssa. Reaktioseos erotettiin pylväskromatograafisesti (piihappogeeli, eluointiaine: kloroformi/asetoni) 19:1). Tuote otettiin asetoniin, dihydrokloridi saostettiin eetteripitoisella suolahapolla ja kiteytettiin uudelleen isopropanolista.

Saanto: 3,7 (71,7 % teoreettisesta)

Sp. 192 - 194°C (hajoaa)

Esimerkki 10

7,7-dimetyyli-2-sykloheksyyli-5-(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

a) 7,7-dimetyyli-2-sykloheksyyli-5-(3-klooripropyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni

Esimerkin 7a mukaisessa valmistuksessa käytettiin 3,1 g 7,7-dimetyyli-2-sykloheksyyli-5h,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 1,9 g 1-bromi-3-kloori-propaania. Raakatuote jatkokäsiteltiin suoraan.

b) 7,7-dimetyyli-2-sykloheksyyli-5-(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Kohdassa a) saatua raakatuotetta ja 15 ml di-n-propyyliamiinia kuumennettiin 5 tuntia refluksoiden. Ylimääräinen amiini tislattiin pois tyhjiössä, jäännös otettiin veteen ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit haihdutettiin, jäännös puhdistettiin piihappogeelipylvässä (eluointaine: kloroformi/asetoni = 19:1). Dihydrokloridi saostettiin asetonista eetteripitoisella suolahapolla (kiteytyminen oli erittäin hidasta), erotettiin imulla ja pestiin asetonieetterillä.

Saanto: 1,1 g (21 % teoreettisesta laskettuna 7,7-dimetyyli-2-sykloheksyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionista),

Sp. 156 - 158°C.

Esimerkki 11

7,7-dimetyyli-2-bentsyyli-5-(3-dietyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Esimerkin 4 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 3,2 g 7,7-dimetyyli-2-bentsyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 3,4 g dietyyliaminopropyylibormidi-hydrobromidia.

Saanto: 1,3 g (25,8 % teoreettisesta),

Sp. 150 - 153°C (sintrautuu 130°C:sta lähtien (asetonista)).

Esimerkki 12

7,7-dimetyyli-2-(4-kloorifenyyli)-5-[2-(N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyli)-amino)-etyyli]-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

a) 7,7-dimetyyli-2-(4-kloorifenyyli)-5-(2-kloorietyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni

Esimerkin 4 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 7,5 g 7,7-dimetyyli-2-(4-kloorifenyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 6,9 g 1-bromi-2-kloorietaania.

Saanto: 4,2 g (50,7 % teoreettisesta),

Sp. 176 - 177°C.

b) 7,7-dimetyyli-2-(4-kloorifenyyli)-5-[2-(N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino)-etyyli]-5H,7H-imidatso[4,5-h]-isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

1,5 g 7,7-dimetyyli-2-(4-kloorifenyyli)-5-(2-kloorietyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 1,7 g N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amiinia kuumennettiin 3 tuntia 150°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos otettiin kloroformiin, kpestiin vedellä, kloroformifaasi haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin piihappogeelipylväässä (eluintiaine: kloroformi/asetoni = 19:1). Dihydrokloridi saostettiin eetteripitoisella suolahapolla asetonista ja kiteytettiin uudelleen metyleenikloridi/asetonista.

Saanto: 0,8 g (35 % teoreettisesta),

Sp. 230 - 231°C (hajoaa).

Esimerkki 13

7,7-dimetyyli-2-(4-kloorifenyyli)-5-(3-dietyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Esimerkin 4 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 3,8 g 7,7,-dime-

tyyli-2-(4-kloorifenyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 3,1 g 3-dietyyliamino-propyylibromidi-hydrobromidia.
Saanto: 1,5 g (28,5 % teoreettisesta),
Sp. 206 - 208°C.

Esimerkki 14

7,7-dimetyyli-2-(4-kloorifenyyli)-5-[2-(4-metyyli-1-piperatsi-nyyli)-etyyli]-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-trihydrokloridi

2,1 g 7,7-dimetyyli-2-(4-kloorifenyyli)-5-(2-kloorietyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 10 ml N-metyylipiperatsiinia kuumennettiin 2 tuntia 130°C:ssa. Ylimääräinen N-metyyli-piperatsiini tislattiin tyhjiössä ja jäännös puhdistettiin pihappogeelillä (eluoointiaine: kloroformi/asetoni = 19:1). Trihydrokloridi saostettiin eetteripitoisella suolahapolla asetonista ja kiteytettiin uudelleen etanolista.
Saanto: 1 g (34,7 % teoreettisesta),
Sp. 263 - 266°C (hajoaa).

Esimerkki 15

7,7-dimetyyli-2-(2-metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5-(2-dietyyli-amino-etyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Valmistettiin esimerkin 4 mukaisesti käyttämällä 2,9 g 7,7-dimetyyli-2-(2-metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia-hydrokloridia ja 2 g 2-dietyyli-amino-etyyli-bromidi-hydrobromidia.
Saanto: 1,3 g (33,5 % teoreettisesta),
Sp. 235 - 238°C.

Esimerkki 16

7,7-dimetyyli-2-(4-metoksi-fenyyli)-5-[2-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyliamino)-etyyli]-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Esimerkin 7b mukaisessa valmistuksessa käytettiin 1 g 7,7-dimetyyli-2-(4-metoksifenyyli)-5-(2-kloorietyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 3 g 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyliamiinia. Saanto: 0,3 g (19,5 % teoreettisesta), Sp. 210 - 212°C (isopropanolista).

Esimerkki 17

7,7-dimetyyli-2-fenetyyli-5-(2-metyyliamino-etyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

3,0 g 2-fenetyyli-4-karboksi-5-(2-karboksi-2-propyyli)-bentsimidatsolia, 2 ml metyyliamino-etyyliamiinia ja 15 ml etyleeniglykolia kuumennettiin 2 tuntia 180°C:ssa. Etyleeniglykoli tislattiin pois tyhjiössä, minkä jälkeen otettiin kloroformiin, pestiin keittosuolaliuoksella, kloroformi tislattiin pois, jäännös otettiin asetoniin ja dihydrokloridi saostettiin metanolipitoisella suolahapolla. Saanto: 3,2 g (81,2 % teoreettisesta), Sp. 181 - 184°C.

Esimerkki 18

7,7-dimetyyli-2-(4-metoksi-fenyyli)-5-(2-metyyliamino-etyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Esimerkin 17 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 3 g 2-(4-metoksifenyyli)-4-karboksi-5-(2-karboksi-2-propyyli)-bentsimidatsolia ja 2 ml metyyliaminoetyyliamiinia. Ennen dihydrokloridin saostamista kromatografoitiin piihappogeelipylväässä (eluointiaine: kloroformi/asetoni = 19:1). Saanto: 1,1 g (23,5 % teoreettisesta), Sp. yli 260°C.

Esimerkki 19

7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-[3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-propyyli]-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-trihydrokloridi

Esimerkin 17 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 1,6 g 2-fenyyli-4-karboksi-5-(2-karboksi-2-propyyli)-bentsimidatsolia ja 0,94 g 3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-propyyliamiinia.

Saanto: 2,5 g (90 % teoreettisesta),

Sp. 235°C (hajoaa).

Esimerkki 20

7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(2-dimetyyliamino-etyyli)-5H,7H-imidatso-[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Esimerkin 17 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 1,6 g 2-fenyyli-4-karboksi-5-(2-karboksi-2-propyyli)-bentsimidatsolia ja 0,53 g 2-dimetyyliaminoetyyliamiinia.

Saanto: 1,5 g (66,8 % teoreettisesta),

Sp. 234 - 237°C.

Esimerkki 21

7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(2-morfolino-etyyli)-5H,7H-imidatso-[4,5-h]-isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Esimerkin 17 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 1,6 g 2-fenyyli-4-karboksi-5-(2-karboksi-2-propyyli)-bentsimidatsolia ja 0,78 g 2-morfolino-etyyliamiinia.

Saanto: 2 g (81,4 % teoreettisesta),

Sp. 261 - 263°C.

Esimerkki 22

7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(3-dimetyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Esimerkin 4 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 3,4 g 7,7-dime-

tyyli-2-fenyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-hydrokloridia ja 1,7 g 3-dimetyyliamino-propyyli-kloridi-hydrokloridia (lämpötila 50 - 60°C, reaktioaika 18 tuntia).

Saanto: 1,5 g (32,4 % teoreettisesta),

Sp. 234 - 235°C.

Esimerkki 23

7,7-dimetyyli-2-syklopropyyli-5-(3-dietyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni

Esimerkin 4 mukaisessa valmistuksessa käytettiin 2,45 g 7,7-dimetyyli-2-syklopropyyli-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-hydrokloridia ja 2,3 g 3-dietyyliamino-propyyli-bromidi-hydrobromidia. Raakatuote puhdistettiin kromatograafisesti piihappogeelillä (eluointiaine: kloroformi, joka sisälsi enenevät määrät asetonia).

Saanto: 1,3 g (36 % teoreettisesta),

Sp. 185 - 187°C (hajoaa).

Esimerkki 24

2,7,7-trimetyyli-5-[3-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyliamino)-propyyli]-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-difumaraatti

Valmistettiin kuten esimerkissä 3 käyttämällä 3,4 g 2-metyyli-4-karboksi-5-(2-karboksi-2-propyyli)-bentsimidatsolia ja 3,4 g 3-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyliamino]propyyliamiinia käyttämättä kuitenkaan liuotinta. Difumaraatti saostettiin asetonista.

Saanto: 3,5 g (61 % teoreettisesta),

Sp. 134 - 135°C (hajoaa).

Esimerkki 25

7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(3-dietyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

Seosta, joka sisälsi 1,06 g 5,7,7-trimetyyli-2-fenyyli-5H,7H-imidi-

datso[4,5-h]isokinoliini-4,6-dionia ja 3 ml 3-dietyyliamino-propyyliamiinia, kuumennettiin 30 tuntia 170°C:ssa. Ylimääräinen amiini tislattiin pois tyhjiössä, jäännökseen lisättiin vettä ja sen jälkeen käsiteltiin kun esimerkissä 3.

Saanto: 0,29 g (20 % teoreettisesta),

Sp. 205 - 208°C.

Esimerkki 26

7,7-dimetyyli-2-fenyyli-5-(3-etyyliamino-propyyli)-5H,7H-imidatso-
[4,5-h]isokinoliini-4,6-dioni-dihydrokloridi

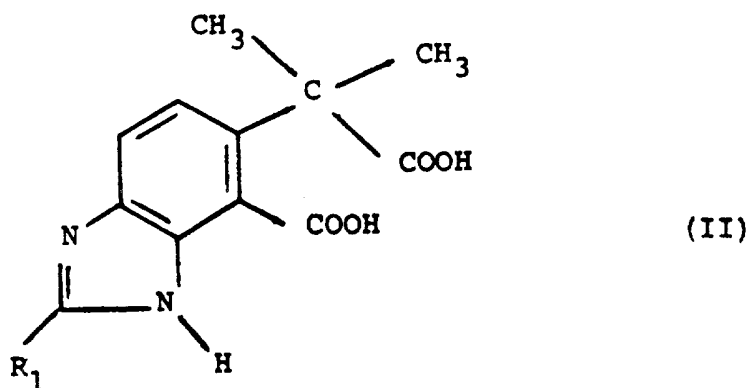
Valmistettiin esimerkin 3 mukaisesti käyttämällä 3,2 g 2-fenyyli-4-karboksi-5-(2-karboksi-2-propyyli)-bentsimidatsolia ja 3 ml 3-etyyliamino-propyyliamiinia kuitenkin ilman liuotinta ja 130°C:ssa. Dihydrokloridi saostettiin metanolipitoisella suolahapolla asetonista.

Saanto: 3,6 g (77,7 % teoreettisesta),

Sp. 226 - 230°C.

n on luku 2 tai 3, sekä niiden fysiologisesti sopivia happo-additiosuoloja epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että

a) yleiskaavan (II) mukainen dikarboksyylihappo



jossa

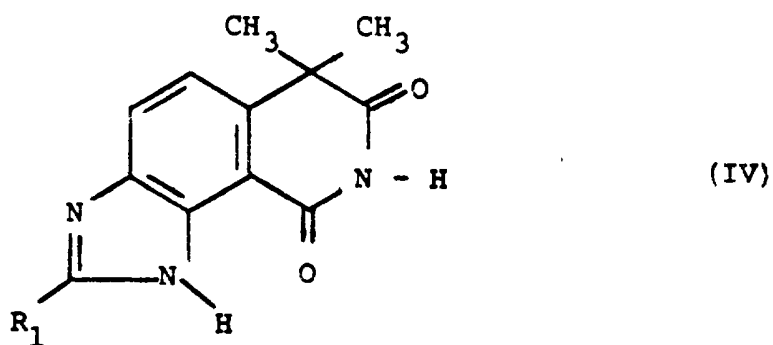
R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen johdannainen saatetaan reagoimaan yleiskaavan (III) mukaisen amiinin kanssa



jossa

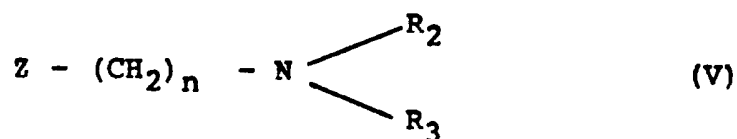
A tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

b) yleiskaavan (IV) mukainen isokinoliinidioni



jossa

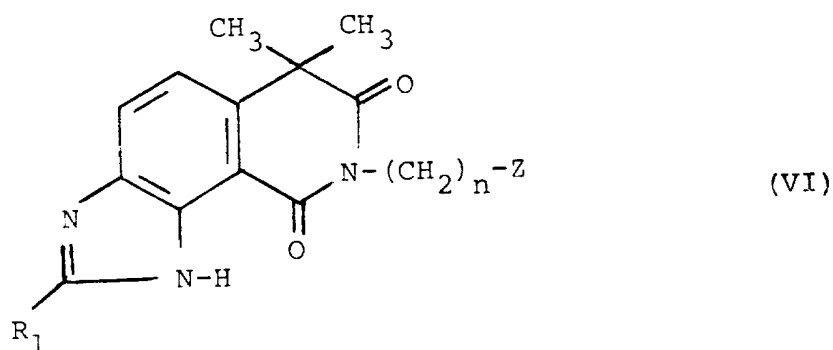
R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen alkalimetallisuola saatetaan reagoimaan yleiskaavan (V) mukaisen amiinin kanssa



jossa

R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on poistuva ryhmä, kuten kloori-, bormi- tai jodiatomi tai sulfonyylioksi-ryhmä, kuten *p*-tolueenisulfonyylioksi-ryhmä, tai

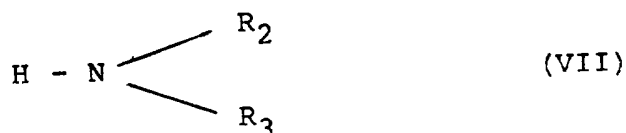
c) yleiskaavan (VI) mukainen isokinoliinidioni



jossa

R_1 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja

Z on poistuva ryhmä, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi tai sulfonyylioksi-ryhmä, kuten *p*-tolueenisulfonyylioksi-ryhmä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan (VII) mukaisen amiinin kanssa



jossa

R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä,

ja keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu metyyli-merkapto- ja/tai metyyli-sulfinyyli-ryhmällä, haluttaessa muunnetaan vastaavaksi yleiskaavan (I) mukaiseksi metyyli-sulfinyyli- tai metyyli-sulfonyyli-yhdisteeksi hapettamalla,

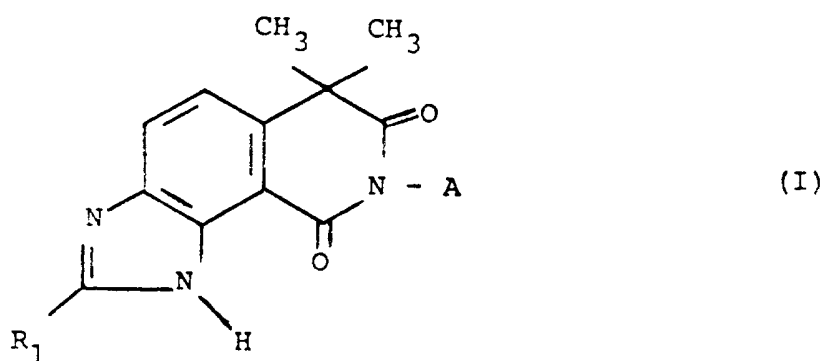
ja/tai saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu bentsyylioksi-ryhmällä, muunnetaan haluttaessa vastaavaksi yleiskaavan (I) mukaiseksi hydroksiyhdisteeksi poistamalla bentsyyli-ryhmä,

ja/tai saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste muunnetaan haluttaessa fysiologisesti sopivaksi happoadditiosuolaksi epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla.

Patentkrav

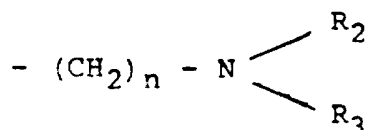
64371

Förfarande för framställning av kardiovaskulära 5H,7H-imidazo-
[4,5-b]isokinolin-4,6-dioner med den allmänna formeln (I)



där

R_1 avser en eventuellt med en fenylgrupp substituerad alkylgrupp med 1-3 kolatomer, en cykloalkylgrupp med 3-6 kolatomer eller en eventuellt en halogenatom, hydroxi-, metoxi, metylmerkпто-, metylsulfinyl-, metylsulfonyl- och/eller benzyloxi-grupp mono- eller disubstituerad fenylgrupp, varvid substituenterna kan vara likadana eller olika, och A aver en grupp med formeln



där

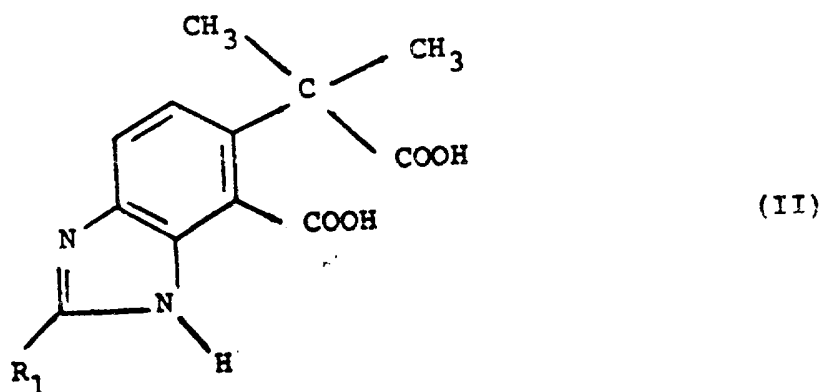
R_2 avser väteatomen eller en alkylgrupp med 1-3 kolatomer

R_3 avser en eventuellt med en dimetoxifenylgrupp substituerad alkylgrupp med 1-3 kolatomer eller R_2 och R_3 tillsammans med den mellanliggande kväveatomen bildar en piperidino-, morfolino- eller piperazinogrupp, varvid piperazinogruppen i 4-positionen är substituerad med en alkylgrupp med 1-3 kolatomer, och n avser talet 2 eller 3, samt deras fysiologiskt lämpliga syra-

additionssalter med oorganiska eller organiska syror,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en dikarboxylsyra med den allmänna formeln (II)



där

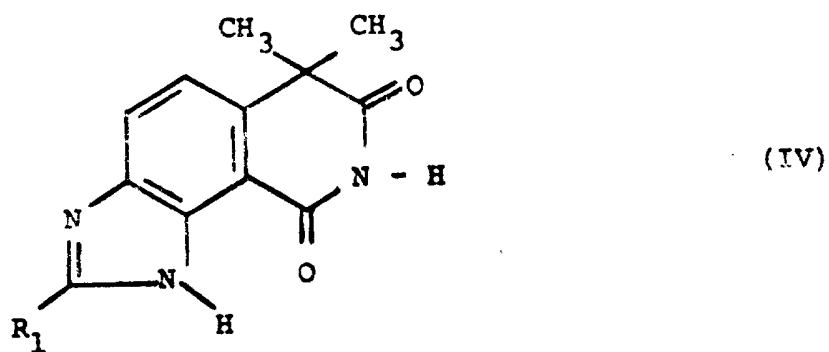
R_1 avser detsamma som ovan, eller dess derivat omsätts med en amin med den allmänna formeln (III)



där

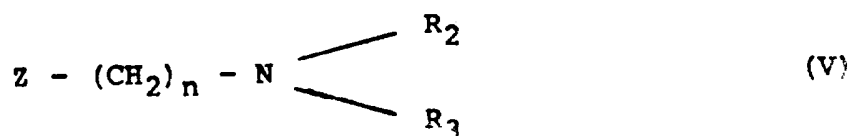
A avser detsamma som ovan, eller

b) en isokinolindion med den allmänna formeln (IV)



där

R_1 avser detsamma som ovan, eller dess alkalimetallsalt, omsätts med en amin med den allmänna formeln (V)



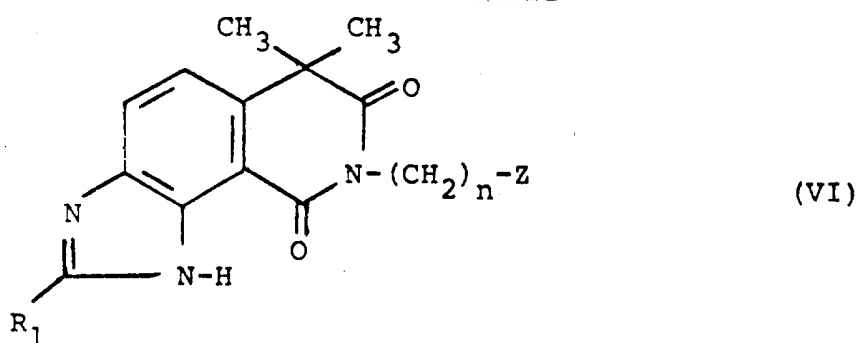
där

R_2 , R_3 och n avser detsamma som ovan och

Z avser en avspjälkbar grupp, såsom en klor-, brom- eller jodatomb.

eller

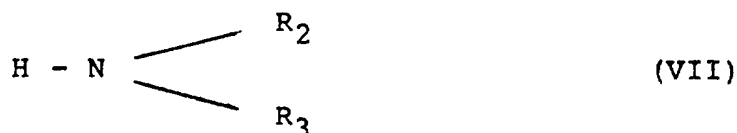
c) en isokinolindion med den allmänna formeln (VI)



där

R_1 och n avser detsamma som ovan och

Z avser en avspjåkbar grupp, såsom en klor-, brom- eller jodatomb eller en sulfonyloxigrupp, såsom en p-toluensulfonyloxigrupp, omsätts med en amin med den allmänna formeln (VII)



där

R_2 och R_3 avser detsamma som ovan

och den enligt uppfinningen erhållna föreningen med den allmänna formeln (I), där R_1 avser en fenylgrupp, som är substituerad med en metylmerkapt- och/eller metylsulfinylgrupp, vid behov omvandlas till motsvarande metylsulfinyl- eller metylsulfonylförening med den allmänna formeln (I) genom oxidering och/eller den erhållna föreningen med den allmänna formeln (I), där R_1 avser en fenylgrupp, som är substituerad med en benzylgrupp vid behov omvandlas till motsvarande hydroxylgrupp med den allmänna formeln (I) genom att avlägsna benzylgruppen,

och/eller vid behov den erhållna föreningen med den allmänna formeln (I) omvandlas till ett fysiologiskt lämpligt syra-additionssalt med en oorganisk eller organisk syra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Archiv der Pharmazie, 308 (1975):6, p. 463-7.