



(45) Patentti myönnetty 10 02 1932
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 217/24

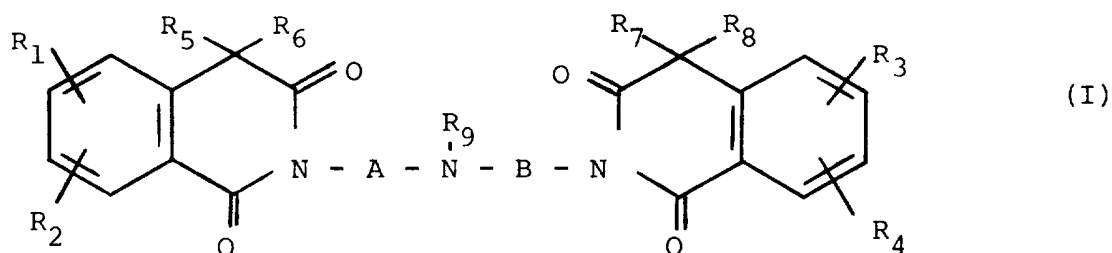
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	762027
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	12.07.76
(23) Alkupaivä — Giltighetsdag	12.07.76
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	31.01.77
(44) Nähtäväsplanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.10.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	30.07.75

21.05.76 Saksan Liittotasavalta-Förbunds-
republiken Tyskland(DE) P 2533986.0,
P 2622690.4

- (71) Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach an der Riss, Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Eberhard Kutter, Biberach, Volkhard Austel, Biberach, Wolfgang Eberlein, Biberach, Joachim Heider, Warthausen, Rudolf Kadatz, Biberach, Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE), Walter Kobinger, Wien, Christian Lillie, Wien, Itävalta-Österrike(AT)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa antiarytmisesti vaikuttavia bis-homoftalimidookkyliamiineja - Förfarande för framställning av antiarytmiska verkande bis-homoftalimidookkyliaminer

Keksinnön kohtena on menetelmä valmistaa antiarytmisesti vaikuttavia bis-homoftalimidoalkyyliamiineja, joiden yleiskaava on



jossa A ja B, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat mahdollisesti metyyli- tai fenyyli-ryhmällä substituoituja suora- ketjuisia, tyydyttyjä alkyleeniryhmiä, joissa on 2 - 4 hiiliatomia, R₁, R₂, R₃ ja R₄, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomeja, hydroksi-, ami- no-, nitro- tai asetyyliaminoryhmiä, alkyyli-, alkoksi- tai alkyyli- tioryhmiä, jolloin alkyyliosassa voi kulloinkin olla 1 - 3 hiiliato- mia, R₅, R₆, R₇ ja R₈, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyatomia, mahdollisesti fenyyli- tai metoksifenyyli

ryhmällä substituotua alkyyliryhmää, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai R₅ yhdessä ryhmän R₆ kanssa ja/tai ryhmä R₇ yhdessä ryhmän R₈ kanssa suoraketjuisia tyydytettyjä alkyleeniryhmiä, joissa on 2 - 5 hiiliatomia, ja

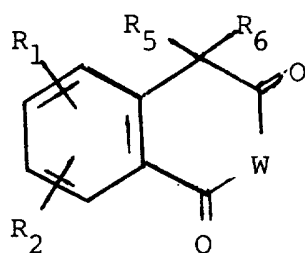
R₉ on vetyatomi tai mahdollisesti fenyyli-ryhmällä substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, ja niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

Ryhmiä R₁ - R₉, A ja B edellä mainittujen määrityksien yhteydessä tulevat ryhmien R₁ ja/tai R₃ suhteen kysymykseen erityisesti vetyatomi tai metoksi-ryhmä, ryhmän R₂ ja/tai R₄ suhteen vety-, fluori- tai bromiatomi, metyyli-, metoksi-, etoksi-, isopropoksi-, metyyli- tai nitro-, amino- tai asetyyliamino-ryhmä, ryhmän R₅, R₆, R₇ ja/tai R₈ suhteen vetyatomi, metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, etyyli-, bentsyyli-, p-metoksibentsyyli- tai fenyyli-ryhmä, ryhmän R₅ ja ryhmän R₆ tai ryhmän R₇ ja ryhmän R₈ suhteen etyleeni-, butyleeni- tai pentyleeniryhmä, ryhmän A ja/tai B suhteen etyleeni-, 1-metyylietyleeni-, 1-fenyyli-etyleeni-, propyleeni-, 1- tai 3-metyyli-ryhmä tai butyleeniryhmä, ja ryhmän R₉ suhteen vetyatomi, metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, n-heksyyli-, bentsyyli-, fenyyli- tai fenyyli-ryhmä.

Yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden happoadditiosuoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti antiarytmisen vaikutus.

Edellä olevan yleiskaavan I mukaiset uudet yhdisteet voidaan valmistaa keksinnön mukaisesti seuraavilla menetelmillä:

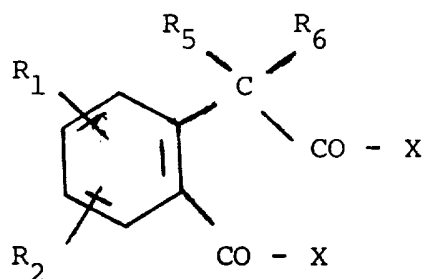
a) Yleiskaavan II mukainen homoftaali-ryhmä-johdannainen



(II)

jossa

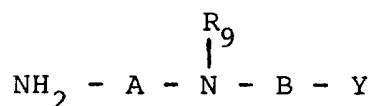
R_1 , R_2 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja W on happiatomi tai iminoryhmä, tai vastaava yleiskaavan IIa mukainen homoftaali-happo-johdannainen



(IIa)

jossa

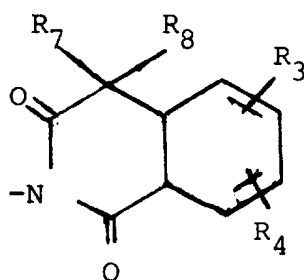
R_1 , R_2 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja X on halogeeniatomi, hydroksyyli- tai alkoksiryhmä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen amiinin kanssa



(III)

jossa

A, B ja R_9 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Y on aminoryhmä tai ryhmä, jonka yleiskaava on

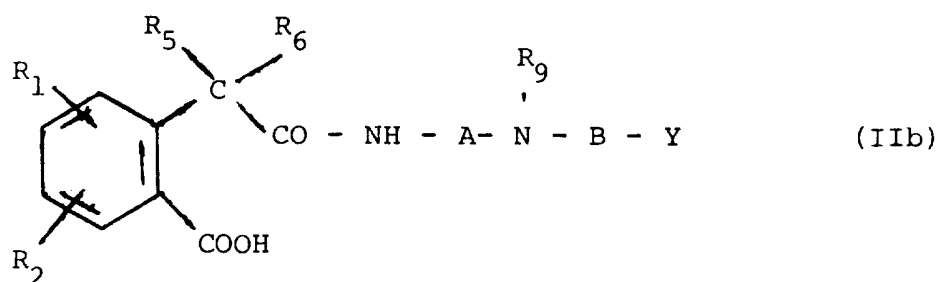


jolloin R_3 , R_4 , R_7 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio suoritetaan sulatteessa tai liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, etyleeniglykolissa tai tolueenissa, mahdollisesti emäksen,

kuten kalium-tert.-butylaatin läsnäollessa, lämpötiloissa välillä 0 ja 250°C, parhaiten kuitenkin välillä 110 - 180°C. Reaktio suoritetaan erityisen edullisesti kuitenkin tolueenin kiehumislämpötilassa käyttämällä vedenerotinta.

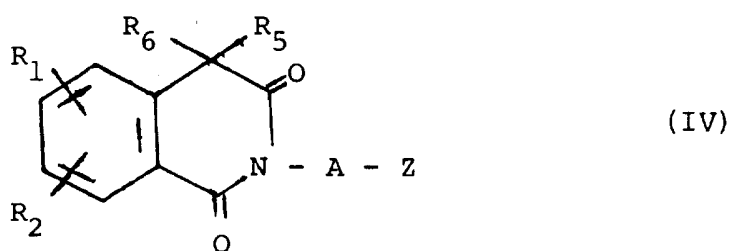
Edelleen voidaan mainita, että saatettaessa yleiskaavan II mukainen yhdiste reagoimaan yleiskaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, voidaan haluttaessa eristää välituotteena syntyvä yleiskaavan IIb mukainen yhdiste



jossa

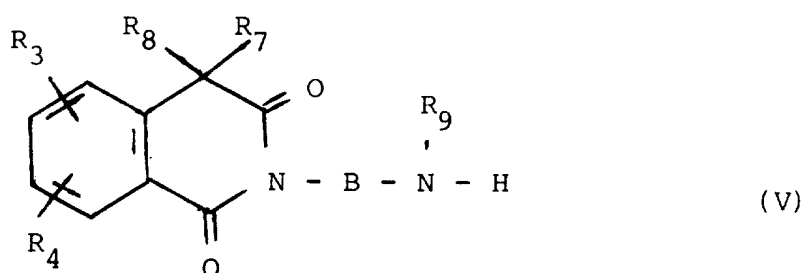
R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_9 , A, B ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, joka sen jälkeen muunnetaan halutuksi lopputuotteeksi edellä mainitussa reaktiolämpötilassa.

b) Yleiskaavan IV mukainen isokinoliini-dioni



jossa

R_1 , R_2 , R_5 , R_6 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Z on nukleoofiilisesti taitettavissa oleva ryhmä, kuten halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan yleiskaavan V mukaisen homoftalimidin kanssa

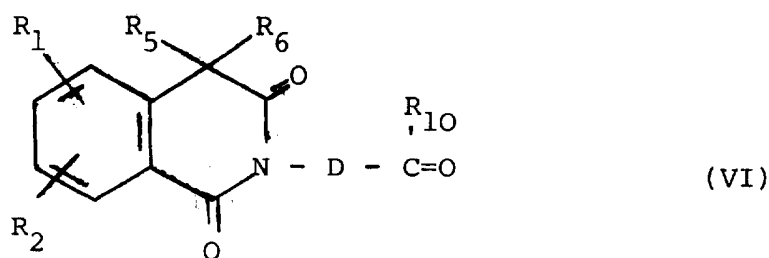


jossa

R_3 , R_4 , R_8 , R_7 , R_9 ja B tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio suoritetaan mahdollisesti liuottimessa, kuten metanolissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, etyleeniglykolissa tai bentseenissä, ja riippuen vaihdettavan ryhmän reaktiivisuudesta lämpötiloissa välillä -50 ja 250°C , parhaiten kuitenkin käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa. Tällöin voi olla edullista, että mukana on happoa sitovaa ainetta, kuten esimerkiksi alkoholaattia, alkalihydroksidia tai alkalikarbonaattia tai tertiääristä orgaanista emästä, kuten pyridiiniä.

c) Yleiskaavan VI mukainen karbonyyliyhdiste



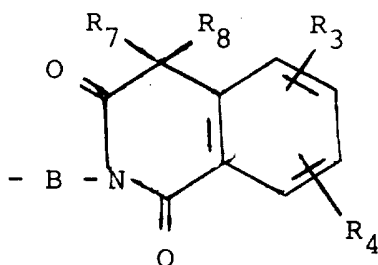
jossa

R_1 , R_2 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, D on mahdollisesti metyyli- tai fenyyliryhmällä substituoitu suoraketjuinen tyydytetty alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, ja R_{10} on vetyatomi, metyyli- tai fenyyliryhmä, saatetaan reagoimaan pelkistimen läsnäollessa yleiskaavan VII mukaisen amiinin kanssa



jossa

R_9 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
E on vetyatomi tai ryhmä, jonka yleiskaava on



jossa R_3 , R_4 , R_7 , R_8 ja B tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio, mukaanlukien pelkistäminen, suoritetaan parhaiten liuottimessa, kuten metanolissa, metanoli/ammoniakissa, etanolissa, etyyliasetaatissa tai dioksaanissa lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 40 ja 80°C. Pelkistäminen tapahtuu tällöin tarkoituksenmukaisesti vedyllä hydrauskatalyytin läsnäollessa, esimerkiksi vedyllä palladium/hiilen läsnäollessa 5 atmosfäärin vetypaineessa, tai kompleksisella metallihydridillä, kuten natriumboorihydridillä.

Jos keksinnön mukaisesti saadaan sellainen yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa vähintään yksi ryhmistä $R_5 - R_9$ tarkoittaa vetyatomia, tai yksi ryhmistä $R_1 - R_4$ tarkoittaa hydroksiryhmää, niin tämä voidaan muuntaa alkyloimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi alkyloiduksi yhdisteeksi, ja/tai jos saadaan sellainen yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa vähintään yksi ryhmistä $R_1 - R_4$ tarkoittaa vetyatomia, niin tämä voidaan nitraamalla muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi nitroyhdisteeksi, joka toisaalta voidaan pelkistämällä muuntaa vastaavaksi aminoyhdisteeksi ja sen jälkeen asetyloimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi asetyyliaminoyhdisteeksi.

Jälkikäteen tapahtuva alkylointi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti vastaavalla alkyylihalogenidilla tai dialkyylisulfaattilla parhaiten liuottimessa, kuten etanolissa, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyyli-fosforihappotriamidissa, parhaiten emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, natriumhydroksidin, natriumetylaatin tai kalium tert.-butylaatin läsnäollessa lämpötilassa välillä 20 ja 200°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 60 ja 160°C.

Jos tällöin yleiskaavan I mukaisessa metyloitavassa yhdisteessä tarkoittaa R_9 vetyatomia, niin tämä yhdiste voidaan metyloidia myös saattamalla se reagoimaan formaldehydi/muurahaishapon kanssa, tarkoituksenmukaisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

Edelleen voidaan keksinnön mukaisesti saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet haluttaessa muuntaa tämän jälkeen epäorgaanisilla tai orgaanisilla hapoilla fysiologisesti sopiviksi happoadditiosuoloiksi. Happoina ovat sopiviksi osoittautuneet erityisesti suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, maitohappo, sitruunahappo, viinihappo, maleiinihappo ja fumaarihappo.

Lähtöaineena käytetyt yhdisteet saadaan kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä tai ne on kuvattu esimerkeissä.

Kuten jo mainittiin, on uusilla yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden happoadditiosuoloilla arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti antiarytminen vaikutus.

Esimerkiksi seuraavien yhdisteiden antiarytminen vaikutus tutkittiin annetulla tavalla:

A = N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini,

B = Bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini,

C = N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-etyyliamiini,

D = N-/2-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-siokinolyyli)-etyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-dioksi-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini,

E = N-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini,

F = N,N-bis-2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-metyyliamiini,

G = N-2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-N-3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini,

H = N-3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-4-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-butyyli/-amiini,

I = Bis-2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-amiini ja

J = N-2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-N-4-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-butyyli/-amiini:

1. Vaikutus eristetyn, sähköisesti ärsytetyn marsun vasemman kammion efektiiviseen ärsytyksiä vastaanottamattomaan vaiheeseen

Menetelmä:

Kumpaakin sukupuolta olevia marsuja tainnutettiin lyömällä niskaan. Rintakehän avaamisen jälkeen sydän poistettiin nopeasti ja sijoitettiin tyrodiliuokseen (37°C), jossa tapahtui jatkokäsittely. Eteiset irroitettiin kammioista pitkin Annulus fibrosusta. Vain vasenta eteistä käytettiin. Ärsyttäminen suoritettiin Grass-stimulaattorilla, S4G, 12 volttia, kesto aika 1 millisekunti, suorakulmainen impulssi. Eteiset olivat 37°C tyrodiliuoksessa (litraa kohti 136,8 mVal NaCl, 2,68 mVal KCl, 0,2625 mVal MgCl₂, 0,417 mVal NaH₂PO₄, 11,9 mVal NaHCO₃, 1,8 mVal CaCl₂, 3 g glukoosia), jonka läpi kuplitettiin koko kokeen ajan O₂/CO₂ (98 %/ 2 %). Mekanogrammin rekisteröinti suoritettiin isometrisesti Grass-polygraafin P5 piirturin avulla laajenemismittaliuskan välityksellä. Supistusten lukumäärä laskettiin ja sitä verrattiin ärsytyslaitteessa olevaan taajuuteen.

Ensiksi testattiin kaikki taajuudet 1 Hz lähtien aina "maksimaaliseen seuranta-aajuuteen" asti (taajuutta nostettiin 10 sekunnin välein 1 Hz verran). "Maksimaalisen seuranta-aajuuden" vertailuarvo määri-

tettiin ilmoittamalla keskiarvo kolmesta "esinäytteestä". Yksittäisten ärsytysten välillä oli 5 minuutin "lepotauko", jonka aikana ärsytettiin 0,5 Hz taajuudella.

Vertailuarvon määrittämisen jälkeen lisättiin koeyhdisteet tyrodiiliukseen ja ärsyttämistä jatkettiin taajuudella 0,5 Hz. Ensimmäisen 5 minuutin aikana huomioitiin yhdisteen inotrooppinen vaikutus. 5 ja 10 minuutin kuluttua yhdisteen antamisesta suoritettiin ärsyttäminen. Yhdisteen antamisen jälkeiseksi maksimaaliseksi seurantataajuudeksi otettiin keskiarvo kahdesta tuloksesta (5 minuutin ja 10 minuutin arvo). Ensiksi annettiin aina pienimmät annokset. Maksimaalisen seurantataajuuden määrittämisen jälkeen yhdistettä lisättiin kumulatiivisesti seuraavaksi korkeampaan annokseen asti ja määritettiin tällä annoksella maksimaalinen seurantataajuus.

Periaate:

Nk. "maksimaalinen seurantataajuus" määritetään stimuloimalla sydäntä kasvavalla ärsytystaajuudella. Kun kahden toistaan seuraavan ärsytyksen välinen väli tulee lyhyemmäksi, niin tietyllä ärsytystaajuudella joka toinen ärsytys jää sydämen edellisen toiminnan ärsytyksiä vastaanottamattomaan tilaan, jolloin se ei saa aikaan supistusta. "Maksimaalinen seurantataajuus" on siten efektiivisen ärsytyksiä vastaanottamattoman vaiheen mitta. Yhdisteet, jotka pienentävät "maksimaalista seurantataajuutta", pidentävät siten efektiivistä ärsytyksiä vastaanottamatonta vaihetta:

Konsentraatio, joka pienensi maksimaalisen seurantataajuuden 50 %:iin vertailuarvosta, määritettiin graafisesti:

Yhdiste	EC ₅₀ , µg/ml
A	5,5
B	8,0
C	2,0
D	4,2
G	2,7
H	10,0
I	2,2
J	1,8

2. Antiarytmisen vaikutus kloroformilla indusoitua kammioväriinää vastaan hiirillä:

Suoritus:

Jos hiiri asetetaan kloroformilla kyllästettyyn lasiastiaan, niin se narkotisoituu noin 40 sekunnin kuluttua, hengitys lakkaa, ja vielä 20 sekunnin kuluttua alkaa hiiri haukkoa henkeä. Heti haukkovan hengityksen loputtua eläin poistetaan astiasta, sydän otetaan nopeasti esiin ja tarkkaillaan sydämen toimintaa. Yhden minuutin pituisen tarkkailuajan aikana tapahtuu melkein kaikissa eläimissä spontaani kammioväriinä tai se voidaan indusoida koskettamalla sydäntä pinsettillä.

Antamalla edeltä käsin antiarytmialääkettä voitiin väriinän esiintymistä pienentää annoksesta riippuvalla tavalla. Annos-vaikutus-käyrästä laskettiin ED₅₀-arvo ja standardipoikkeama /Miller, LC. ja Tainter, M.L., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261 (1944)/.

Käytettiin koirashiiriä, paino 20 - 25 g, ja annosta kohti käytettiin 10 eläimen ryhmiä.

Määritettiin annos, jolla kammioväriinä estyi 50 %:lla eläimistä annettaessa aine laskimonsisäisesti 1 minuutti ennen kokeen aloittamista.

Yhdiste	ED ₅₀ mg/kg i.v.
A	1,2
B	2,5
C	0,5
E	3,6
F	4,6
G	4,7
H	3,0
I	4,7
J	2,8

3. Akuutti toksisuus:

Tutkittavien yhdisteiden akuutti toksisuus määritettiin hiirillä (tarkkailuaika: 14 päivää) oraalisen tai laskimonsisäisen antamisen jälkeen. Niiden eläinten prosentuaalisesta lukumäärästä, jotka kuolivat eri annoksilla tarkkailuajan kuluessa, laskettiin LD₅₀-arvo (kts. J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)):

Yhdiste	LD ₅₀
B	123 mg/kg p.o.
I	15,0 mg/kg i.v.
	315 mg/kg p.o.
J	10,5 mg/kg i.v.
	310 mg/kg p.o.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet, joilla on kaava I, sekä niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat sopivat siten erityisesti sydämen rytmihäiriöiden hoitoon ja ne voidaan työstää farmaseuttista käyttöä varten tavanomaisiksi valmistemuodoiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, suspensioiksi, lääkepuikoiksi tai liuoksiksi yhdistelmänä muiden tehoaineiden kanssa, yksittäisannos on tällöin ihmisille 25 - 50 mg.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin:

Esimerkki 1

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

19 g (0,1 moolia) 4,4-dimetyyli-isokroman-dionia-1,3 ja 3,6 g (0,025 moolia) N,N-bis-(3-aminopropyyli)-metyyliamiinia kuumennetaan 4 tuntia 180°C:ssa 50 ml:ssa glykolia. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 150 ml kaliumkarbonaatin 10-prosenttista vesiliuosta, uutetaan kaksi kertaa kloroformilla, kloroformifaasi pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan asetonia, lisätään liuos, joka sisältää 2,9 g fumaarihappoa 400 ml:ssa asetonia, haihdutetaan 100 ml:ksi ja muodostuneet kiteet erotetaan imulla. Vesi/aktiivihielestä uudelleenkiteyttämisen jälkeen saadaan 8,5 g (56 % teoreettisesta) väritöntä tuotetta, sulamispiste 156 - 158°C.

Esimerkki 2

Bis-/3-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin mukaisesti käyttämällä 22 g (0,1 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-isokroman-dionia-1,3 ja 3,3 g (0,025 moolia) bis-(3-aminopropyyli)-amiinia 50 ml:ssa glykolia. Sulamispiste: 220 - 222°C.

Esimerkki 3

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

15 g (0,06 moolia) 4,4-dimetyyli-6,7-dimetoksi-isokroman-dionia-1,3 ja 2,9 g (0,02 moolia) N,N-bis-(3-aminopropyyli)-metyyliamiinia keitetään 4 tuntia 200 ml:ssa tolueenia käyttämällä vedenerotinta. Liuotin tislataan pois tyhjiössä ja jäännös puhdistetaan piihappogeelikolonnisella. Haluttua tuotetta sisältävät jakeet yhdistetään, haihdutetaan, jäännös liuotetaan 50 ml:aan asetonia ja lisätään liuos, jossa on 1,7 g fumaarihappoa 300 ml:ssa asetonia. Liuos haihdutetaan 50 ml:ksi ja

lisätään eetteriä. Noin tunnin kuluttua erotetaan imulla ja kuivataan.

Saanto: 11,2 g (77,2 % teoreettisesta),
fumaraatin sulamispiste: 110°C.

Esimerkki 4

Bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti käyttämällä 28,5 g (0,15 moolia) 4,4-dimetyyli-isokroman-dionia-1,3 ja 6,5 g (0,05 moolia) bis-(3-aminopropyyli)-amiinia 300 ml:ssa tolueenia. Hydrokloridi saostetaan eetteripitoisella suolahapolla metanolista.

Saanto: 13,6 g (53,1 % teoreettisesta),
hydrokloridin sulamispiste: 170 - 172°C.

Esimerkki 5

Bis-/3-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti käyttämällä 3 g (0,012 moolia) 4,4-dimetyyli-6,7-dimetoksi-isokroman-dionia-1,3 ja 0,72 g (0,0055 moolia) bis-(3-aminopropyyli)-amiinia 150 ml:ssa tolueenia.

Sulamispiste: 215 - 216°C (metanoli/asetoni).

Esimerkki 6

N-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli-etyyli)-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli-propyyli/-metyyliamiini

2,7 g (0,01 moolia 4,4-dimetyyli-2-(3-klooripropyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-dionia-1,3, 2,8 g (0,01 moolia) 4,4-dimetyyli-2-(2-metyyliamino-etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-dioni-1,3-hydrokloridia ja 2,24 g (0,02 moolia) kalium-tert.-butylaattia 30 ml:ssa glykolia kuumennetaan 5 tuntia 160°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään vettä ja ravistellaan useita kertoja kloroformin kanssa. Orgaaniset faasit kuivataan, haihdutetaan ja puhdistetaan pylväskro-

matograafisesti piihappogeelillä. Haihdutetut jakeet liuotetaan pienen määrään asetonia, lisätään liuos, jossa on 1 g fumaarihappoa 200 ml:ssa asetonia, haihdutetaan noin 20 ml:ksi ja saostetaan eetterillä.

Saanto: 2,2 g (37,2 % teoreettisesta), sulamispiste: 150 - 151°C.

Esimerkki 7

N-/2-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(lH)-isokinolyyli)-etyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(lH)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 6 mukaisesti käyttämällä 2,7 g (0,01 moolia) 4,4-dimetyyli-2-(3-klooripropyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-dionia-1,3, 3,1 g (0,01 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-2-(2-metyyliamino-etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-dioni-1,3-hydrokloridia ja 2,24 g (0,02 moolia) kalium-tert.-butylaattia 30 ml:ssa glykolia. Saanto: 1,5 g (24,1 % teoreettisesta), sulamispiste: 103 - 105°C (hajoaa).

Esimerkki 8

N-/2-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(lH)-isokinolyyli)-etyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(lH)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 6 mukaisesti käyttämällä 3 g (0,01 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-2-(3-klooripropyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-dionia-1,3, 3,1 g (0,01 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-2-(2-metyyliamino-etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-dioni-1,3-hydrokloridia ja 2,24 g (0,02 moolia) kalium-tert.-butylaattia 30 ml:ssa glykolia.

Saanto: 1,1 g (16,9 % teoreettisesta), sulamispiste: 142 - 143°C.

Esimerkki 9

N-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(lH)-isokinolyyli)-etyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(lH)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 6 mukaisesti käyttämällä 3 g (0,01 moolia) 4,4-

dimetyyli-7-metoksi-2-(3-klooripropyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-dionia-1,3, 2,8 g (0,01 moolia) 4,4-dimetyyli-2-(2-metyyliamino-etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-dionia-1,3 ja 2,24 g (0,02 moolia) kalium-tert.-butylaattia 30 ml:ssa glykolia.

Saanto: 0,7 g (9,5 % teoreettisesta), sulamispiste: 158°C.

Esimerkki 10

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-etyyliamiini

7,6 g (0,04 moolia) 4,4-dimetyyli-isokroman-dionia-1,3 ja 3,2 g (0,02 moolia) N,N-bis-(3-aminopropyli)-etyyliamiinia keitetään 4 tuntia 100 ml:ssa tolueenia käyttämällä vedenerotinta. Reaktioseos haihdutetaan, puhdistetaan pylväskromatograafisesti piihappogeelillä ja saostetaan asetoni/eetteristä lisäämällä laskettu määrä fumaarihappoa.

Saanto: 8,8 g (71 % teoreettisesta),
fumaraatin sulamispiste: 141 - 142°C.

Esimerkki 11

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-etyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 10 mukaisesti käyttämällä 8,8 g (0,04 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-isokroman-dionia-1,3 ja 3,2 g (0,02 moolia) N,N-bis-(3-aminopropyli)-etyyliamiinia 100 ml:ssa tolueenia.

Saanto: 7 g (51,4 % teoreettisesta), sulamispiste: 141 - 143°C.

Esimerkki 12

N-/3-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-/4-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-butyyli/propyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti käyttämällä 16,5 g (0,07 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-isokroman-dionia-1,3 ja 4,7 g (0,24 moolia) N-(3-aminopropyli)-N-(4-aminobutyyli)-propyyliamiinia 150 ml:ssa tolueenia.

Saanto: 7,3 g (49,2 % teoreettisesta), viskoosi öljy

Analyysi: Lask.: C 69,01 % H 7,66 % N 7,10 %

Saatu: 69,00 % 7,65 % 7,13 %

Esimerkki 13

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-propyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 10 mukaisesti käyttämällä 16,5 g (0,075 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-isokroman-dionia-1,3 ja 4,3 g (0,025 moolia) N,N-bis-(3-aminopropyyli)-propyyliamiinia 150 ml:ssa tolueenia.

Sulámpiste: 161 - 162°C.

Esimerkki 14

N-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-N-/2-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-metyyliamiini

7,5 ml:aan (0,1 moolia) 40-prosenttista formaliinin vesiliuosta lisätään tipottain 15 minuutin aikana samalla sekoittaen liuos, jossa on 10,4 g (0,1 moolia) natriumvetysulfiittia 25 ml:ssa vettä, minkä jälkeen seosta kuumennetaan 2 tuntia 60°C:ssa ja tiputetaan 24,6 g:aan (0,1 moolia) 4,4-dimetyyli-2-(2-metyyliamino-etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-dionia-1,3. Lämmitetään 2 tuntia 50°C:ssa, jäähdytetään ja lisätään liuos, joka sisältää 4,9 g (0,1 moolia) natriumsyanidia 20 ml:ssa vettä. Sen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 50°C:ssa, jäähdytetään ja uutetaan kaksi kertaa kloroformilla. Uute kuivataan ja haihdutetaan. 26,5 g (0,0977 moolia) näin saatua öljyä hydrataan 5 atm paineessa ja 50°C:ssa 7 tunnin aikana 200 ml:ssa metanolipitoista ammoniakkaa käyttämällä mukana Raney-nikkeliä katalyyttinä. Näin saadaan 28 g 4,4-dimetyyli-2-/N-metyyli-N-(2-amino-etyyli)-aminoetyyli/-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-dionia-1,3 suuriviskoosisena öljynä.

5,2 g (0,018 moolia) näin saatua yhdistettä saatetaan reagoimaan esimerkin 10 mukaisesti 3,75 g:n kanssa (0,015 moolia) 4,4-dimetyyli-6,7-dimetoksi-isokroman-dionia-1,3 100 ml:ssa tolueenia.

Saanto: 5,9 g (51,2 % teoreettisesta),

sulamispiste: 122 - 123°C (hajoaa).

Esimerkki 15

N,N-bis-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti käyttämällä 5,8 g (0,02 moolia) 4,4-dimetyyli-2-/N-metyyli-N-(2-aminoetyyli)-aminoetyyli/-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-dionia-1,3 ja 5,7 g (0,03 moolia) 4,4-dimetyyli-isokroman-dionia-1,3 100 ml:ssa tolueenia.

Saanto: 3,3 g (35,5 % teoreettisesta), sulamispiste: 106 - 107°C.

Esimerkki 16

N-/2-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-N-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti käyttämällä 5,8 g (0,02 moolia) 4,4-dimetyyli-2-/N-metyyli-N-(2-aminoetyyli)-aminoetyyli/-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-dionia-1,3 ja 6,6 g (0,03 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-isokroman-dionia-1,3 100 ml:ssa tolueenia.

Saanto: 5,2 g (43 % teoreettisesta), sulamispiste: 155 - 156°C.

Esimerkki 17

N-/2-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-N-/2-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti käyttämällä 6,4 g (0,02 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-/N-metyyli-N-(2-aminoetyyli)-aminoetyyli/-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-dionia-1,3 ja 5 g (0,02 moolia) 4,4-dimetyyli-6,7-dimetoksi-isokroman-dionia-1,3 150 ml:ssa tolueenia.

Saanto: 7,3 g (55 % teoreettisesta), sulamispiste: 118 - 120°C.

Esimerkki 18

N,N-bis-/2-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti käyttämällä 12,8 g (0,04 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-2-/N-metyyli-N-(2-aminoetyyli)-aminoetyyli/-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-dionia-1,3 ja 13,2 g (0,06 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-isokroman-dionia-1,3 200 ml:ssa tolueenia.

Saanto: 7,8 % (37,3 % teoreettisesta),
sulamispiste: 150 - 151°C (asetonista).

Esimerkki 19

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

20,8 g (0,1 moolia) α,α -dimetyyli-homoftaalihappoa ja 3,6 g (0,025 moolia) N,N-bis-(3-aminopropyyli)-metyyliamiinia kuumennetaan 4 tuntia 180°C:ssa 50 ml:ssa glykolia. Reaktioseos jäädytetään, lisätään 150 ml 10-prosenttista kaliumkarbonaattiliuosta ja uutetaan kloroformilla. Uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Saatu jäännös liuotetaan eetteriin ja suolahappoa saostetaan eetteripitoisella suolahapolla.

Saanto: 9,5 g (72,2 % teoreettisesta),
hydrokloridin sulamispiste: 80°C:sta lähtien.

Esimerkki 20

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti käyttämällä 3,5 g (0,14 moolia) 4,4-dimetyyli-6,7-dimetoksi-isokroman-dionia-1,3 ja 0,73 g (0,005 moolia) N,N-bis-(3-aminopropyyli)-metyyliamiinia 200 ml:ssa tolueenia. Hydrokloridi saostetaan eetteristä eetteripitoisella suolahapolla. Saanto: 2,1 g (65 % teoreettisesta),
hydrokloridin sulamispiste: 70°C:sta lähtien.

Esimerkki 21

Bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 19 g:sta (0,1 moolia) 4,4-dimetyyli-

isokroman-dionia-1,3 ja 3,3 g:sta (0,025 moolia) bis-(3-aminopropyyli)-amiinia.

Saanto: 8,6 g (58,1 % teoreettisesta),
sulamispiste: 216°C (metanolista)

Esimerkki 22

Bis-/3-(3,4-dihydro-7-metoksi-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti 33 g:sta (0,15 moolia) 4,4-dimetyyli-7-metoksi-isokroman-dionia-1,3 ja 6,5 g:sta (0,05 moolia) bis-(3-aminopropyyli)-amiinia 300 ml:ssa tolueenia.

Saanto: 18,3 g (64 % teoreettisesta), sulamispiste: 151 - 152°C.

Esimerkki 23

N-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

19 g 4,4-dimetyyli-isokroman-dionia-1,3 ja 4,7 g 3-(2-amino-etyyli-amino)-propyyliamiinia 50 ml:ssa etyleeniglykolia kuumennetaan 2 tuntia 160°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen laimennetaan vedellä, uutetaan useita kertoja kloroformilla, kloroformifaasit pestään vedellä ja haihdutetaan. Jäännös otetaan asetoniin ja tästä saostetaan fumaraatti lisäämällä fumaarihapon asetoniliuosta.

Fumaraatin sulamispiste: 205 - 206°C,
saanto: 20,8 g (90 % teoreettisesta).

Esimerkki 24

N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-/4-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-butyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 23 mukaisesti 9,5 g:sta 4,4-dimetyyli-isokroman-dionia-1,3 ja 3,1 g:sta 4-(3-amino-propyyliamino)-butyyliamiinia.

Fumaraatin sulamispiste: 90 - 95°C
saanto: 9,6 g (79 % teoreettisesta).

Esimerkki 25

Bis-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-
etyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 23 mukaisesti 9,5 g:sta 4,4-dimetyyli-iso-
kroman-dionia-1,3 ja 2,1 g:sta bis-(2-aminoetyyli)-amiinia.

Fumaraatin sulamispiste: 207 - 208°C

Saanto: 9 g (80 % teoreettisesta).

Esimerkki 26

N-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-
N-/4-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-butyyli/-
amiini

a) 4,4-dimetyyli-2-(4-aminobutyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-
1,3-dioni

2,56 g 4,4-dimetyyli-2-(3-syani-propyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-iso-
kinolin-1,3-dionia (valmistettu 4,4-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-
isokinolin-1,3-dionista ja 4-kloori-voihapponitriilistä) liuotetaan
50 ml:aan metanolipitoista ammoniakkia ja pelkistetään 50°C:ssa
5 at paineessa 2 tunnin aikana, kun mukana on 1 g Raney-nikkeliä.
Laimennetaan vedellä, tehdään happameksi ja uutetaan kloroformilla.
Vesifaasi säädetään alkaliseksi, uutetaan kloroformilla ja kloro-
formifaasi haihdutetaan. Jäännös jatkokäsitellään puhdistamatta
enempää.

b) N-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-
etyyli/-N-/4-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-iso-
kinolyyli)-butyyli/-amiini

1,5 g 4,4-dimetyyli-2-(4-aminobutyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokino-
lin-1,3-dionia ja 1,35 g /3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-
isokinolyyli/-asetaldehydiä (sulamispiste: 81 - 82°C, valmistettu
4,4-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-1,3-dionista ja kloori-
asetaldehydi-dietyyliasetaalista ja sen jälkeen saippuoimalla happa-
mesti (liuotetaan 100 ml:aan etanolia ja hydrataan 50°C:ssa 5 at
paineessa 10 tunnin aikana, kun mukana on 0,3 g 10-prosenttista
palladiumhiiltä. Tuote puhdistetaan pylväskromatograafisesti piihappo-

geelillä (eluointiaine kloroformi/asetoni 19/1) ja muunnetaan esimerkin 23 mukaisesti fumaraatiksi.

Fumaraatin sulamispiste: 181 - 182°C,

saanto: 1,4 g (41 % teoreettisesta).

Esimerkki 27

N-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-
N-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-pro-
pyyli/(2-fenylylietyyli)-amiini

5,8 g N-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-ammonium-fumaraattia liuotetaan 100 ml:aan dimetyyliformamidia, lisätään 2,8 g kaliumkarbonaattia ja 1,85 g 2-fenylylietyyli-bromidia ja keitetään 4 tuntia refluksoiden. Dimetyyliformamidin haihduttamisen jälkeen lisätään vettä, uutetaan kloroformilla ja puhdistetaan piihappogeelillä (eluointiaineena kloroformi/asetoni 19:1). Yhdiste saostuu tällöin värittömänä öljynä.

Saanto: 3,1 g (55 % teoreettisesta)

Lask.: C 74,31 H 6,95 N 7,43

Saatu: 74,10 7,06 7,41

Esimerkki 28

Bis-/2-(3,4-dihydro-4-metyyli-4-etyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinoyyli)-
etyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 23 mukaisesti 9,3 g:sta 4-metyyli-4-etyyli-isokroman-dionia-1,3 ja 0,79 g:sta bis-(2-amino-etyyli)-amiinia.

Hydrokloridi saostetaan asetonista eetteripitoisella suolahapolla.

Hydrokloridin sulamispiste: yli 260°C,

saanto: 1,7 g (35 % teoreettisesta).

Lask.: C 65,67 H 6,69 N 8,20 Cl 6,92

Saatu: 65,20 6,60 7,95 6,78

Esimerkki 29

N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-/4-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-2-butyli/-amiini

4,9 g N-/4-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-2-butyli/-(3-amino-propyyli)-amiinia (valmistettu metyyli-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-ketonista ja 1,3-diamino-propaanista pelkistämällä palladiumhiilen läsnäollessa) ja 5,2 g 4,4-dimetyyli-isokroman-dionia-1,3 kuumennetaan 20 ml:ssa etyleeniglykolia 2 tuntia 160°C:ssa. Puhdistetaan pylväskromatograafisesti piihappogeelillä (eluointiaineena ensin puhdas kloroformi, sen jälkeen lisätään kasvavat määrät asetonia, kunnes kloroformin ja asetonin suhde on 9:1) ja fumaraatti saostetaan esimerkin 23 mukaisesti.

Fumaraatin sulamispiste: 231 - 232°C,
saanto: 1,7 g (18 % teoreettisesta).

Esimerkki 30

Bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-isopropyylioksi-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

4,32 g 4,4-dimetyyli-7-isopropyylioksi-isokroman-dionia-1,3 ja 0,66 g bis-(3-amino-propyyli)-amiinia keitetään 100 ml:ssa tolueenia 1 tunti käyttämällä vedenerotinta. Tolueeni haihdutetaan pois ja jäännös puhdistetaan piihappogeelillä (eluointiaine: kloroformi/etanoli 19:1). Fumaraatti saadaan esimerkin 23 mukaisesti.

Fumaraatin sulamispiste: 171 - 173°C,
saanto: 1,2 g (11 % teoreettisesta).

Esimerkki 31

Bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-bromi-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 30 mukaisesti 4,02 g:sta 4,4-dimetyyli-7-bromi-isokroman-dionia-1,3 ja 0,66 g:sta bis-(3-amino-propyyli)-amiinia.

Fumaraatin sulamispiste: 214 - 216°C,
saanto: 0,5 g (4,5 % teoreettisesta).

Esimerkki 32

Bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-fluori-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 30 mukaisesti 1,8 g:sta 4,4-dimetyyli-7-fluori-isokroman-1,3-dionia ja 0,38 g:sta bis-(3-amino-propyyli)-amiinia. Fumaraatin sulamispiste: 234 - 236°C, saanto: 0,31 g (5,8 % teoreettisesta).

Esimerkki 33

Bis-/3-(3,4-dihydro-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 30 mukaisesti 2,44 g:sta isokroman-1,3-dionia ja bis-(3-amino-propyyli)-amiinia. Hydrokloridi saostetaan asetonista eetteripitoisella suolahapolla.

Hydrokloridin sulamispiste: 135 - 140°C, saanto: 0,17 g (2,5 % teoreettisesta).

Esimerkki 34

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 30 mukaisesti 15 g:sta isokroman-1,3-dionia ja N,N-bis-(3-amino-propyyli)-metyyliamiinista. Hydrokloridi saostetaan asetonista eetteripitoisella suolahapolla ja kiteytetään uudelleen etanolista.

Hydrokloridin sulamispiste: 202 - 205°C, saanto: 13,8 g (32 % teoreettisesta).

Esimerkki 35

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dietyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

2,35 g N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini-hydrokloridia ja 5,42 g etyylijodidia kuumennetaan 100 ml:ssa etanolia refluksoiden ja liuokseen tiputetaan liuos, jossa

on 1,08 g natriumhydroksidia 10 ml:ssa vettä. Sekoitetaan edelleen 1,5 tuntia 60°C:ssa, liuotin tislataan pois, lisätään vettä ja uuteaan etyyliasetaatilla. Puhdistetaan piihappogeelikolonniassa (eluointiaine: kloroformi/etanoli 19:1), minkä jälkeen hydrokloridi saostetaan asetonista eetteripitoisella suolahapolla. Hydrokloridin sulamispiste: 135 - 140°C (sintrautuu 70°C:sta lähtien), saanto: 0,17 g (5,8 % teoreettisesta).

Esimerkki 36

N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-metyyllitio-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti käyttämällä 3,03 g N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-(3-amino-propyyli)-amiinia ja 2,36 g 4,4-dimetyyli-7-metyyllitio-isokroman-dionia-1,3. Hydrokloridi saostetaan asetonista eetteripitoisella suolahapolla.

Hydrokloridin sulamispiste: 116°C (sintrautuu 74°C:sta lähtien), saanto: 0,45 g (8,1 % teoreettisesta).

Esimerkki 37

N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-hydroksi-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

2,4 g 2,2-dimetyyli-2-(2-karboksi-4-hydroksi-fenyyli)-etikkahappo-etyyliesteriä ja 3 g N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-(3-amino-propyyli)-metyyliamiinia kuumennetaan 20 ml:ssa etyleeniglykolia 1,75 tuntia 160°C:ssa. Lisätään jäävettä, minkä jälkeen uutetaan kloroformilla, puhdistetaan piihappogeelillä (eluointiaine: kloroformi/etanoli 19:1) ja hydrokloridi saostetaan asetonista eetteripitoisella suolahapolla.

Sulamispiste: 107°C (sintrautuu 69°C:sta lähtien), saanto: 3,4 g (64 % teoreettisesta).

Esimerkki 38

Bis-/3-(3,4-dihydro-4-metyyli-4-bentsyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 23 mukaisesti käyttämällä 4 g 4-metyyli-4-bentsyyli-isokroman-dionia-1,3 ja 0,79 g bis-(3-amino-propyyli)-amiinia.

Fumaraatin sulamispiste: 170 - 172°C,
saanto: 2,1 g (38 % teoreettisesta).

Esimerkki 39

Bis-/3-(3,4-dihydro-4-metyyli-4-n-butyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 23 mukaisesti käyttämällä 2,75 g 4-metyyli-4-n-butyli-isokroman-dionia-1,3 ja 0,62 g bis-(3-amino-propyyli)-amiinia.

Fumaraatin sulamispiste: 141 - 143°C,
saanto: 1 g (25 % teoreettisesta).

Esimerkki 40

N-/3-(3,4-dihydro-4,4,6-trimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti käyttämällä 3,03 g N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-(3-amino-propyyli)-amiinia ja 2,04 g 4,4,6-trimetyyli-isokroman-dionia-1,3.

Hydrokloridin sulamispiste: 203°C (sintrautuu 145°C:sta lähtien),
saanto: 0,3 g (5,7 % teoreettisesta).

Esimerkki 41

Bis-/4-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-2-butyyli/-amiini

5,2 g metyyli-/2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-etyyli/-ketonia hydrataan seoksessa, jossa on 100 ml metanolia ja 5 ml metanolipitoista ammoniakkia, 70°C:ssa ja paineessa 5 at 5 tunnin ajan palladiumhiilellä. Tuote puhdistetaan piihappogeelillä (eluointiaine: ensin kloroformi, sen jälkeen yhä kasvavat määrät asetonia, kunnes suhde kloroformi/asetoni on 19:1) ja fumaraatti saostetaan asetonista.

Fumaraatin sulamispiste: 188 - 189°C,
saanto: 1,1 g (18 % teoreettisesta).

Esimerkki 42

N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-etoksi-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

1,3 g N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-hydroksi-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiinia liuotetaan 10 ml:aan absoluuttista etanolia, lisätään liuokseen, jossa on 0,06 g natriumia 10 ml:ssa absoluuttista etanolia, ja tähän lisätään 0,42 g etyyli-jodidia. Kuumennetaan 0,5 tuntia refluksoiden, lisätään sama määrä etyylijodidia ja kuumennetaan vielä 0,5 tuntia. Tuote puhdistetaan piihappogeelikolonissa (eluointiaine: kloroformi/etanoli: 25:1) ja hydrokloridi saostetaan asetonista eetteripitoisella suolahapolla. Hydrokloridi sintrautuu 45°C:sta lähtien.

Saanto: 0,5 g (35 % teoreettisesta).

Esimerkki 43

N-/3-(3,4-dihydro-4-metyyli-4-(4-metoksi-bentsyyli)-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

2,4 g 4-metyyli-4-(4-metoksi-bentsyyli)-isokroman-dionia-1,3 (valmistettu 2-metyyli-2-(2-metoksikarbonyyli-fenyyli)-3-(4-metoksi-fenyyli)-

propionihappometyyliesteristä saippuoimalla alkalisesti ja sen jälkeen lohkaisemalla pois vettä) ja 3 g N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-(3-amino-propyyli)-amiinia liuotetaan erikseen kumpikin 50 ml:aan metyleenikloridia ja liuokset yhdistetään. Pidetään 0,5 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan ja jäljelle jäänyt amidi syklisoidaan kuumentamalla 0,75 tuntia 180°C:ssa. Fumaraatti saostetaan asetonista. Fumaraatin sulamispiste: 144°C (hajoaa), saanto: 2,2 g (39 % teoreettisesta).

Esimerkki 44

N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-2-propyyli/-N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 29 mukaisesti N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-2-propyyli/-(3-amino-propyyli)-amiinista ja 4,4-dimetyyli-isokroman-dionista-1,3.

Fumaraatin sulamispiste: 168 - 169°C.

Esimerkki 45

Bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-n-heksyyli-amiini

Valmistetaan esimerkin 27 mukaisesti 2,6 g:sta bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiinia ja 1 g:sta n-heksyylibromidia.

Fumaraatin sulamispiste: 137 - 138°C,

saanto: 1,7 g (50 % teoreettisesta).

Esimerkki 46

N,N-bis-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-isokinolin-4-spirosykloheksan-2-yyli)-propyyli/metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 35 mukaisesti 3,6 g:sta N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiinia ja 4,0 g:sta 1,5-dibromipentaania.

Hydrokloridin sulamispiste: 183 - 185°C,

saanto: 0,12 g (2,6 % teoreettisesta).

Esimerkki 47

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4-isopropyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 35 mukaisesti 4,7 g:sta N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiinia ja 3,05 g:sta isopropyylibromidia.

Hydrokloridin sulamispiste: 204 - 206°C,
saanto: 0,12 g (2,2 % teoreettisesta).

Esimerkki 48

N,N-bis-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-isokinolin-4-spiro-syklopropan-2-yyli)-propyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 35 mukaisesti 3,6 g:sta N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiinia ja 3,3 g:sta 1,2-dibromietaania.

Hydrokloridin sulamispiste: 192 - 196°C,
saanto: 0,05 g (1,3 % teoreettisesta).

Esimerkki 49

Bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-(3-fenyyli-propyyli)-amiini

2,56 g bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini-hydrokloridia lämmitetään 100 ml:ssa etanolia 70-asteiseksi ja tähän lisätään annoksittain 20 ml:aan vettä liuotettuna 1,8 g 3-fenyyli-bromipropaania ja 0,96 g natriumhydroksidia. 16 tunnin kuluttua kaadetaan veteen, uutetaan etyyliasetaatilla ja puhdistetaan pihappogeelillä (eluointiaine: kloroformi:etanolli = 19:1). Hydrokloridi saostetaan etyyliasetaatista eetteripitoisella suolahapolla.

Hydrokloridin sulamispiste: 135°C,
saanto: 0,13 g (4,2 % teoreettisesta).

Esimerkki 50

N-/3-(3,4-dihydro-4-metyyli-4-(3-fenyyli-propyyli)-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-N-/3-(4,4-dimetyyli-1,3-diokso-3,4-dihydro-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 43 mukaisesti käyttämällä 3 g 4-metyyli-4-(3-fenyyli-propyyli)-isokroman-dionia-1,3 ja 3,1 g N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-(3-amino-propyyli)-amiinia.

Fumaraatin sulamispiste: 158 - 163°C

saanto: 3,7 g (52 % teoreettisesta).

Esimerkki 51

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-asetamino-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

3,25 g N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-amino-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli)-metyyliamiini-trihydrokloridia suspendoidaan 70 ml:aan asetanhydridiä ja sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Kaadetaan jälle, säädetään ammoniakkipitoiseksi, uutetaan kloroformilla ja puhdistetaan pylväskromatograafisesti piihappogeelillä (eluointiaine: kloroformi/metanoli = 9:1). Hydrokloridi saostetaan etanolista eetteripitoisella suolahapolla ja kiteytetään uudelleen isopropanolista.

Hydrokloridin sulamispiste: 175°C,

saanto: 1,8 g (54 % teoreettisesta).

Esimerkki 52

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-amino-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

5,3 g N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-nitro-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliammonium-nitraattia liuotetaan 100 ml:aan metanolia, lisätään 10 ml metanolipitoista suolahappoa ja 0,6 g 10-prosenttista palladiumhiiltä ja pelkistetään huoneen lämpötilassa vedyllä 5 at paineessa. Katalyytti erotetaan suodattamalla, liuotin poistetaan ja jäännös otetaan veteen. Liuos uutetaan

metyleenikloridilla, säädetään ammoniakkipitoiseksi ja uutetaan uudelleen metyleenikloridilla. Metyleenikloridifaasi haihdutetaan, jäännös liuotetaan etanoliin ja trihydrokloridi saostetaan eetteripitoisella suolahapolla.

Trihydrokloridin sulamispiste: 225°C ,
saanto: 3,25 g (63 % teoreettisesta).

Esimerkki 53

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-nitro-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliamiini

5 g N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-metyyliammonium-fumaraattia lisätään $-20 - -30^{\circ}\text{C}$:ssa 50 ml:aan savuavaa typpihappoa ja sekoitetaan 40 minuuttia -25°C :ssa. Liuos kaadetaan jäille ja saostunut nitraatti erotetaan suodattamalla. Nitraatin sulamispiste: 135°C ,
saanto: 5,3 g (100 % teoreettisesta).

Esimerkki 54

Bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-nitro-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 53 mukaisesti 10 g:sta bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini-hydrokloridia.

Nitraatin sulamispiste: 197°C ,
saanto: 10,2 g (83 % teoreettisesta).

Esimerkki 55

Bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-amino-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

Valmistetaan esimerkin 52 mukaisesti bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-7-nitro-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-ammoniumnitraatista. Monohydrokloridin sulamispiste: yli 300°C (sintrautuu 285°C :sta lähtien),
saanto: 1 g (41 % teoreettisesta) (mononhydrokloridi).

Esimerkki 56

Bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini

0,2 g 4,4-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-dionia-1,3 ja 0,3 g N-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-(3-amino-propyyli)-amiinia kuumennetaan 4 tuntia 160°C:ssa ja reaktioseos puhdistetaan piihappogeelikolonissa (eluointiaine: kloroformi/metanoli = 9:1). Hydrokloridi saostetaan metanolista eetteripitoisella suolahapolla. Hydrokloridin sulamispiste: 170 - 172°C, saanto: 0,15 g (29 % teoreettisesta).

Esimerkki 57

N,N-bis-/3-(1,2,3,4-tetrahydro-1,3-diokso-isokinolin-4-spiro-syklopentan-2-yyli)-propyyli/-metyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 43 mukaisesti 0,85 g:sta isokroman-4-spiro-syklopentan-dionia-1,3 ja 0,24 g:sta N,N-bis-(3-amino-propyyli)-metyyliamiinia.

Hydrokloridin sulamispiste: 127 - 132°C, saanto: 0,07 g (2,9 % teoreettisesta).

Esimerkki 58

N,N-bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-bentsyyliamiini

Valmistetaan esimerkin 49 mukaisesti 5,12 g:sta bis-/3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli/-amiini-hydrokloridia ja 1,75 g:sta bentsyylibromidia käyttämällä emäksenä natriumetylaattia.

Sulamispiste: 108°C, saanto: 3,7 g (65 % teoreettisesta).

Esimerkki 59

N-【2-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-1-fenyyli-etyyli】-N-【3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli】-amiini

Valmistetaan esimerkin 26b mukaisesti 0,7 g:sta 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyyli-2-(2-amino-2-fenyyli-etyyli)-isokinolin-dionia-1,3 ja 0,6 g:sta 3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propionaldehydiä.

Tuote saostuu värittömänä öljynä.

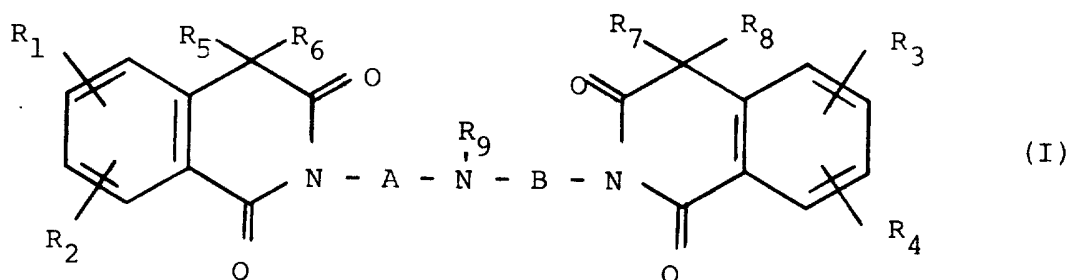
Saanto: 0,3 g (22 % teoreettisesta).

Laskettu: C 73,71 H 6,55 N 7,82

Saatu: 72,90 6,94 7,61

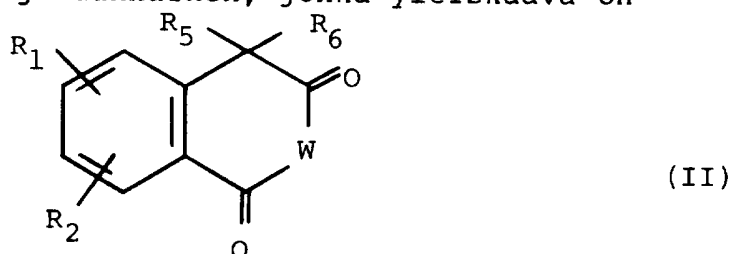
Patenttivaatmukset

Menetelmä valmistaa antiarytmisesti vaikuttavia bis-homoftalimidoalkyyliamiineja, joiden yleiskaava on



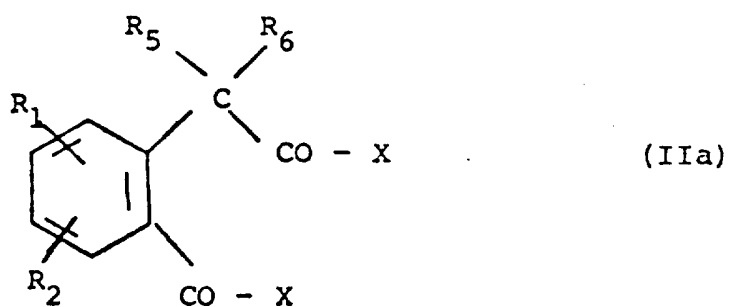
jossa A ja B, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat mahdollisesti metyyli- tai fenyyli- tai fenyyliryhmällä substituoituja suora- ketjuisia tyydytettyjä alkyleeniryhmiä, joissa on 2 - 4 hiiliatomia, R₁, R₂, R₃ ja R₄, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomeja, hydroksi-, amino-, nitro- tai asetyyliaminoryhmiä, alkyyli-, alkoksi- tai alkyyli- tioryhmiä, jolloin alkyyliosassa voi kulloinkin olla 1 - 3 hiiliatomia, R₅, R₆, R₇ ja R₈, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyatomia, mahdollisesti fenyyli- tai metoksifenyyli- ryhmällä substituoituja alkyyli- tai metoksisifenyyli- ryhmiä, joissa on 1-4 hiiliatomia, tai R₅ yhdessä ryhmän R₆ kanssa ja/tai R₇ yhdessä ryhmän R₈ kanssa suoraketjuisia tyydytettyjä alkyleeniryhmiä, joissa on 2-5 hiiliatomia, ja R₉ on vetyatomi tai mahdollisesti fenyyli- tai fenyyliryhmällä substituoitu alkyyli- tai metoksisifenyyli- ryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, sekä niiden fysiologi- sesti sopivia happoadditiosuoloja epäorgaanisten tai orgaanisten hap- pojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että

a) homoftaali- tai homoftaali- happo-johdannainen, jonka yleiskaava on

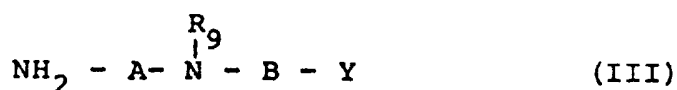


jossa R₁, R₂, R₅ ja R₆ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja W on happi- atomi tai iminoryhmä, tai vastaava homoftaali- tai homoftaali- happo-johdannainen, jon- ka yleiskaava on

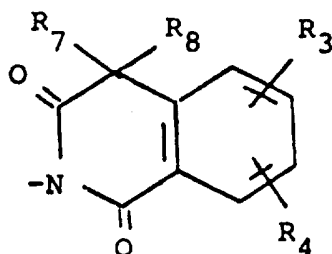
60562



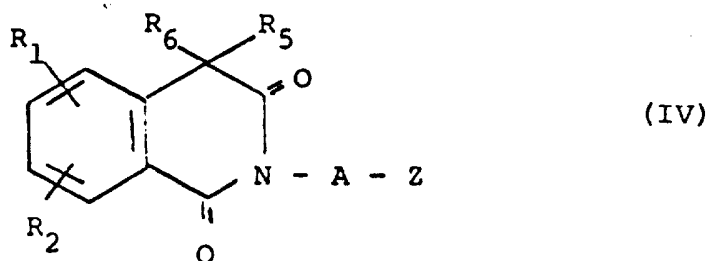
jossa R_1 , R_2 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja X on halogeeni- tai hydroksyyli- tai alkoksiryhmä, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka yleiskaava on



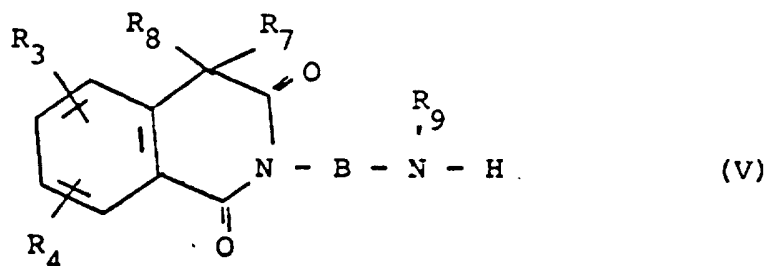
jossa A, B ja R_9 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Y on aminoryhmä tai ryhmä, jonka kaava on



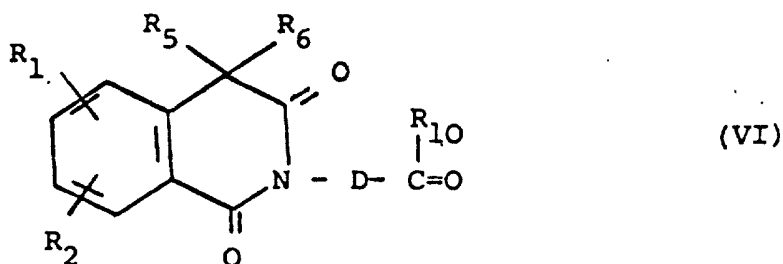
jolloin R_3 , R_4 , R_7 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin edellä tai
b) isokinoliini-dioni, jonka yleiskaava on



jossa R_1 , R_2 , R_5 , R_6 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Z on nukleofiilisesti vaihdettavissa oleva ryhmä, kuten halogeeni- tai hydroksyyli- tai alkoksiryhmä, saatetaan reagoimaan homoftalimidin kanssa, jonka yleiskaava on



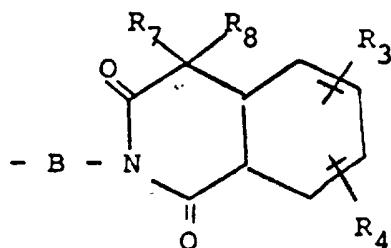
jossa R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
c) karbonyyliyhdiste, jonka yleiskaava on



jossa R_1 , R_2 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, D on mahdollisesti metyyliryhmällä substituoitu suoraketjuinen tyydytetty alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia ja R_{10} on vetyatomi, metyyli- tai fenyyli-ryhmä, saatetaan pelkistimen läsnäollessa reagoimaan amiin kanssa, jonka yleiskaava on



jossa R_9 tarkoittaa samaa kuin edellä ja E on vetyatomi tai ryhmä, jonka yleiskaava on



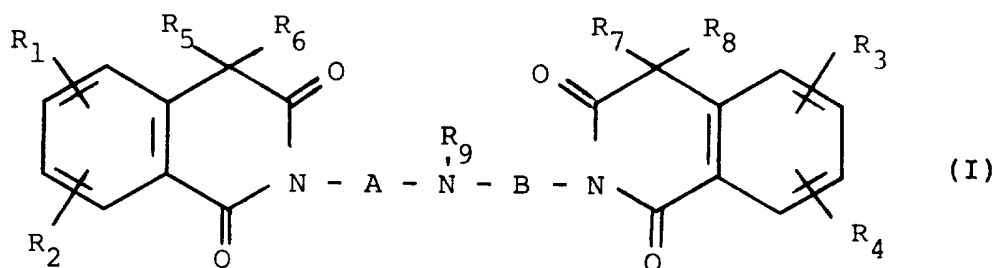
jolloin R_3 , R_4 , R_7 , R_8 ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, ja haluttaessa keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin yksi ryhmistä R_5 - R_9 tarkoittaa vetyatomia tai yksi ryhmistä R_1 - R_4 tarkoittaa hydroksiryhmää, muunnetaan alkyloimalla vastaavaksi alkyloiduksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, ja/tai keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin yksi ryhmistä R_1 - R_4 tarkoittaa vetyatomia, muunnetaan nitraamalla vastaa-

vaksi yleiskaavan I mukaiseksi nitroyhdisteeksi ja haluttaessa näin saatu nitroyhdiste muunnetaan pelkistämällä vastaavaksi aminoryhmäksi ja haluttaessa sen jälkeen asetyloimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi asetyyliaminoyhdisteeksi, ja/tai keksinnön mukaisesti saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste muunnetaan lopuksi fysiologisesti sopivaksi happoadditiosuolakseen epäorgaanisilla tai orgaanisilla hapoilla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä valmistetaan bis-**[3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-1,3-diokso-2(1H)-isokinolyyli)-propyyli]**-amiini ja sen happoadditiosuolat.

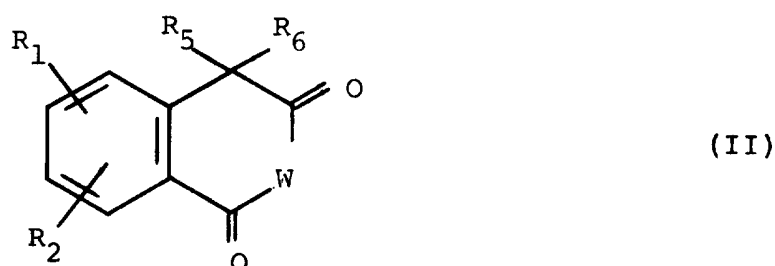
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av antiarytmiskt verkande bis-homoftalimidoalkyaminer med den allmänna formeln

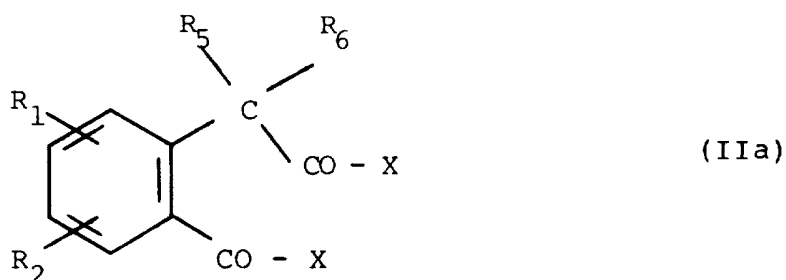


där A och B, som kan vara lika eller olika, avser möjligen med en metyl- eller fenylgrupp substituerade mättade alkylengrupper med raka kedjor och med 2-4 kolatomer, R_1 , R_2 , R_3 och R_4 , som kan vara lika eller olika, avser väte-, fluor-, klor- eller bromatomer, hydroxi-, amino-, nitro- eller acetylaminogrupper, alkyl-, alkoxi- eller alkyltiogrupper, varvid varje alkyl delen kan innehålla 1-3 kolatomer, R_5 , R_6 , R_7 och R_8 , som kan vara lika eller olika, avser en väteatom, möjligen med en fenyl- eller metoxifenylgrupp substituerade alkylgrupper med 1-4 kolatomer, eller R_5 tillsammans med gruppen R_6 och/eller R_7 tillsammans med gruppen R_8 mättade alkylengrupper med raka eller en möjligen med en fenylgrupp substituerad alkylgrupp med 1-6 kolatomer, 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) ett homoftalsyra-derivat med den allmänna formeln



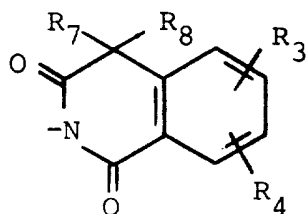
där R_1 , R_2 , R_5 och R_6 avser detsamma som förut, och W avser en syreatom eller en iminogrupp, eller ett motsvarande homoftalsyraderivat med den allmänna formeln



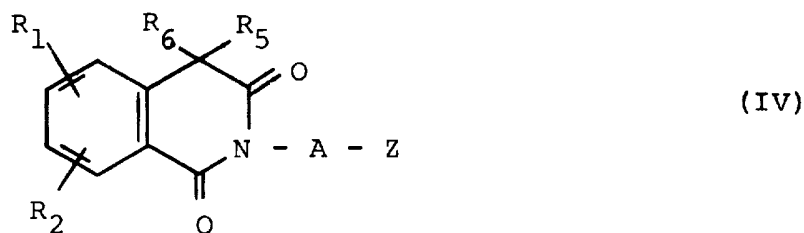
där R_1 , R_2 , R_5 och R_6 avser detsamma som förut, och X avser en halogenatom, en hydroxi- eller alkoxigrupp, bringas att reagera med en amin med den allmänna formeln



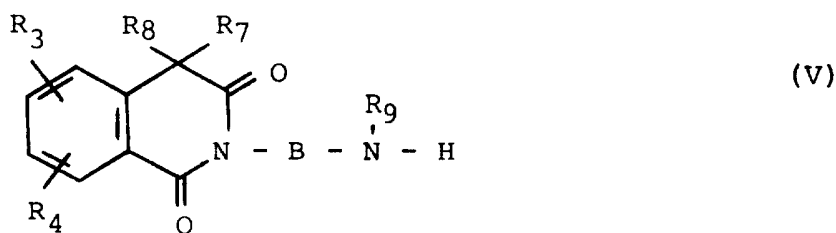
där A , B och R_9 avser detsamma som förut, och Y avser en aminogrupp eller en grupp med formeln



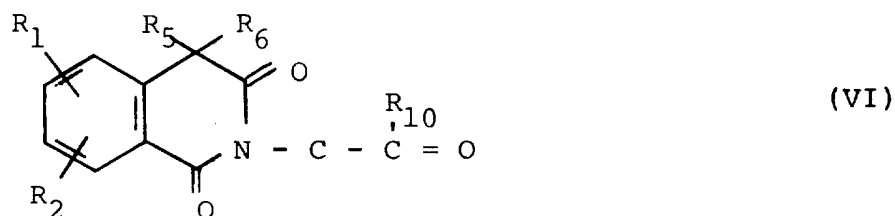
varvid R_3 , R_4 , R_7 och R_8 avser detsamma som förut eller
b) en isokinolin-dion med den allmänna formeln



där R_1 , R_2 , R_5 , R_6 och A avser detsamma som förut, och Z avser en nukleofilt konverterbar grupp, såsom en halogenatom, bringas att reagera med en homoftalimid med den allmänna formeln



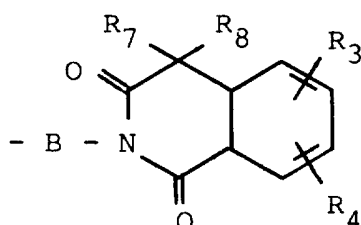
där R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 och B avser detsamma som förut, eller
c) en karbonylförening med den allmänna formeln



där R_1 , R_2 , R_5 och R_6 avser detsamma som förut, D avser en möjligen med en metylgrupp substituerad mättad alkylengrupp med rak kedja och med 1-3 kolatomer och R_{10} avser en väteatom, en metyl- eller fenylgrupp, bringas i närvaro av ett reduktionsmedel att reagera med en amin med den allmänna formeln



där R_9 avser detsamma som förut och E avser en väteatom eller en grupp med den allmänna formeln



varvid R_3 , R_4 , R_7 , R_8 och B avser detsamma som förut, och vid behov en enligt uppfinningen erhållen förening med den allmänna formeln I, där åtminstone en av grupperna R_5 - R_9 avser en väteatom eller en av grupperna R_1 - R_4 avser en hydroxigrupp, omvandlas genom alkylering till den motsvarande alkylerade föreningen med den allmänna formeln I, och/eller en enligt uppfinningen erhållen förening med den allmänna formeln I, där åtminstone en av grupperna R_1 - R_4 avser en väteatom, omvandlas genom nitrering till den motsvarande nitroföreningen med den allmänna formeln I och vid behov den härigenom erhållna nitroföreningen omvandlas genom reduktion till den motsvarande aminosgruppen och vid behov därefter genom acetylering till den motsvarande acetylaminoföreningen med den allmänna formeln I, och/eller en en-

ligt uppfinningen erhållen förening med den allmänna formeln I omvandlas till sist till dess fysiologiskt lämpliga syraadditions-salt med oorganiska eller organiska syror.

2. Förfarande för patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i förfarande framställles bis-**[3-(3,4-dihydro-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-2(1H)-isokinolyl)-propyl]**-amin och dess syraadditionssalter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 52 219 (C 07 D 217/24).