



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

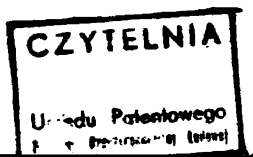
Zgłoszono: 20.07.78 (P. 208543)

Pierwszeństwo: 21.07.77 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 21.05.79

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1981

Int. Cl.² C07D 471/04



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych imidazo-izochinolinodionów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych imidazo-izochinolinodionów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza ewentualnie podstawioną przez grupę fenyłową niższą grupę alkilową, grupę cykloalkilową o 3–6 atomach węgla lub ewentualnie mono- lub dwupodstawioną atomem chlorowca, grupę hydroksylową, metoksyłową, metylomerkapto, metylosulfinylową, metylosulfonyłową i/lub benzyloksylową grupę fenyłową, przy czym podstawniki mogą być takie same lub różne, i A oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 4, przy czym R_2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R_3 oznacza ewentualnie podstawioną grupę dwumetoksyfenylową niższą grupę alkilową lub R_2 i R_3 razem ze znajdującym się między nimi atomem azotu oznaczają grupę piperydynową, morfolinową lub piperazynową, przy czym grupa piperazynowa jest podstawiona w pozycji 4 przez niższą grupę alkilową, i n oznacza liczbę 2 lub 3, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi i organicznymi kwasami.

Związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, oprócz działania przeciwnłękowego działanie na naczynia serca. Tak więc związki o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza atom wodoru, mają działanie w szczególności tonizujące serce, obniżające ciśnienie krwi i hamujące agregację płytek krwi. Związ-

2

ki o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 4, wykazują działanie w szczególności przeciwdziałające arytmii. Poza tym związki o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza atom wodoru stanowią wartościowe produkty pośrednie w wytwarzaniu podstawionych w pozycji 5 grupą aminoalkilową imidazo-izochinolinodionów.

Użyte w definicji symboli R_1 , R_2 i R_3 określenie „niższa grupa alkilowa” oznacza w szczególności grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, a użyte w definicji symbolu R_1 określenie „atom chlorowca” oznacza w szczególności atom fluoru, chloru lub bromu.

Spośród wyżej wymienionych w definicji symboli R_1 , R_2 i R_3 znaczeń, R_1 oznacza w szczególności grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, cyklopropylową, cyklobutylową, cyklopentylową, cykloheksylową, benzyłową, 1-fenyletylową, 1-fenylpropylową, 2-fenyletylową, 2-fenylpropylową, 3-fenylpropylową, 3-fenyl-2-propylową, fenyłową, metoksyfenylową, dwumetoksyfenylową, chlorofenyłową, dwuchlorofenyłową, fluorofenyłową, dwufluorofenyłową, hydroksyfenylową, dwuhydroksyfenylową, bromofenyłową, dwubromofenyłową, chlorobromofenyłową, metylomerkaptofenylową, bismetylomerkaptofenylową, metylosulfinylofenylową, bismetylosulfinylofenylową, metylosulfonylofenylową, bismetylosulfonylofenylową, benzyloksyfenylową, dwubenzyloksyfenylową,

Reakcję prowadzi się w zależności od stosowanej pochodnej kwasu dwukarboksylowego o wzorze ogólnym 2 w temperaturze 50—250°C ewentualnie w rozpuszczalniku, takim jak tetralina lub glikol etylenowy, zwłaszcza jednak w stopie. O ile stosuje się kwas karboksylowy o wzorze ogólnym 2, wówczas reakcję prowadzi się zwłaszcza w temperaturze wrzenia glikolu etylenowego. Reakcję można jednak również prowadzić z odpowiednią solą amonowa kwasu karboksylowego o wzorze

Jak już wyżej wspomniano, nowe związki o wzorze ogólnym 1 oraz ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, oprócz działania przeciwłękowego posiadają one działanie na naczynia serca. Tak więc związki o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza atom wodoru, odznaczają się w szczególności działaniem tonizującym serce, obniżającym ciśnienie krwi i hamującym agregację płytek. Związki o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 4, posiadają w szczególności działanie przeciw arytmii. Poza tym związki o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza atom wodoru, stanowią wartościowe produkty pośrednie w wytwarzaniu podstawionych w pozycji

5 grupą aminoalkilową imidazo-izochinolinodionów.

Tytułem przykładu poddano badaniom na działanie kardiotoniczne i na działanie na ciśnienie krwi, następujące związki:

- A = chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/2,4-dwumetoksy-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]-izochinolinodionu-4,6,
- B = 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-4-metylosulfonylo-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodion-4,6,
- C = 7,7-dwumetylo-2-feniloetylo-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodion-4,6,
- D = 7,7-dwumetoksy-2-benzylo-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodion-4,6,
- E = chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6,
- F = 7,7-dwumetylo-2-cykloheksylo-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodion-4,6,
- G = chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/4-chloro-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6,
- H = 7,7-dwumetylo-2-/4-metylomerkaptio-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]-izochinolinodion-4,6,
- I = chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/4-metoksy-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6,
- J = chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/4-hydroksy-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6,
- K = 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-5-metylosulfonylo-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodion-4,6,
- L = chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-5-metylosulfinylo-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6, oraz
- M = chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-cyklopropylo-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6, a na ich działanie przeciw arytmii badano następujące związki:
- N = dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenilo-5-/2-dwumetyloaminoetylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6,
- O = dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenilo-5-/3-dwumetyloaminopropylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6,
- P = dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenilo-5-/3-piperidyno-propylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6 i
- Q = dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenilo-5-/2-dwumetyloaminoetylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6.

1. Działanie kardiotoniczne i obniżające ciśnienie krwi

Koty obydwóch rodzajów o ciężarze ciała 2–4 kg uszpioło przez wstrzyknięcie śródtrzewnowo 30 mg/kg Pentobartital-Natrium. Za pomocą kateteru PVC w tętnicy brzusznej, wprowadzonego z prawej tętnicy udowej, mierzono tętnicze ciśnienie krwi aparatem ciśnieniowym Stahama (Druckwandler /P23 Dc/). Manometrem cewnikowym (typ MILLAR PC-350), który został wprowadzony przez prawą tętnicę szyjną do lewej komory serca, ozna-

czono ciśnienie wewnątrzkomorowe i za pomocą odpowiedniego urządzenia (Differenzier-Verstärker) otrzymano parametr kurczliwości dp/dt_{max} . Tętnicze ciśnienie krwi i dp/dt_{max} było wskazywane na bieżąco przez urządzenie bezpośrednio zapisujące. Badane substancje wstrzykiwano dożylnie w ilości 2 mg/kg. Następująca tablica zawiera znalezione wartości:

Substancja	Zmiana ciśnienia krwi mmHg	Wzrost dp/dt w %	Czas działania w minutach
A	—49/—48	+83	>24
B	—52/—80	+76	>56
C	—40/—50	+87	20
D	—67/—63	+110	>57
E	—46/—63	+77	12
F	—23/—40	+86	>42
G	—40/—30	+45	9
H	—45/—45	+46	>12
I	—33/—46	+32	>19
J	—47/—58	+62	>29
K	—70/—67	+157	>107
L	—42/—53	+90	>70
M	—41/—49	+108	>55

2. Działanie na efektywny okres refrakcji wyizolowanego, elektrycznie podrażnionego lewego przedsionka świnki morskiej

Świnki morskie obydwóch rodzajów ogłuszono uderzeniem w kark. Po otwarciu klatki piersiowej szybko usunięto serce i umieszczono w roztworze Tyrode'a (37°C) i poddano dalszej obróbce. Wzdłuż włóknistego pierścienia oddzielano przedsionki od komory i następnie stosowano tylko lewy przedsionek, który podrażniano stymulatorem (Grass Stimulator S4G, 12 volt, trwanie — 1 milisekunda, prostokątne impulsy. Prędkości znajdowały się w roztworze Tyrode o temperaturze 37°C na 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 glukozy), przez który podczas całego badania przepuszczano O₂/CO₂ /98% / 2% w postaci bąbelków. Rejestrowanie mechanogramów zachodziło izometrycznie przez pomiarowe paski rozciągania, za pomocą poligrafu Grassa (Grass Polygraphen P5). Ilość kurczów policzono i porównano z podaną za pomocą urządzenia do podrażniania częstotliwością.

Najpierw testowano od 1 Hz do „maksymalnej częstotliwości następcej” wszystkie częstotliwości (wzrost po każdych 10 sekundach o 1 Hz). Z trzech „prób wstępnych” oznaczono wartość kontrolną dla „maksymalnej częstotliwości następcej” przez oznaczenie średniej wartości. Pomiędzy dwoma przebiegami drażnienia wprowadzona była 5-minutowa „pauza spokoju”, podczas której drażniono 0,5 Hz.

Po oznaczeniu wartości kontrolnej dodano do roztworu Tyrode testowaną substancję i utrzy-

mywano drażnienie 0,5 Hz. Podczas pierwszych 5 minut obserwowano inotropowe działanie substancji. W 5 i 10 minut po podaniu substancji przeprowadzono pobudzenie.

Wartość średnią z 2 wyników (wartość w 5 minucie i 10 minucie) określono jako maksymalną częstotliwość następczą po podaniu substancji. Najpierw podano małe dawki, po oznaczeniu maksymalnej częstotliwości następczej rozszerzono łącznie na najbliższe najwyższe dawki i oznaczono maksymalną częstotliwość następczą dla tych dawek. Tak zwaną „maksymalną częstotliwość następczą” oznaczano przez stymulację serca wzrastającą częstotliwością podrażniania. Jeżeli przerwa między dwoma pobudzeniami kolejno następującymi po sobie będzie krótsza, wówczas przy określonej częstotliwości drażnienia każde drugie podrażnienie występuje w okresie refrakcji wyprzedzającej akcji serca i wskutek tego nie może być w odpowiedzi skurczu. Zatem „maksymalna częstotliwość następcza” jest miarą efektywnego okresu refrakcji. Substancje, które obniżają „maksymalną częstotliwość następczą”, przedłużają tym samym efektywny okres refrakcji:

Stężenie, które obniża maksymalną częstotliwość następczą do 50%, oznaczone graficznie:

Substancja	EC ₅₀ w µg/ml
N	1,8
O	5,0
P	6,7
Q	4,8

3. Działanie przeciwaritmii wobec indukowanego chloroformem migotania komór u myszy

Mysz umieszczono w nasyconym chloroformem szklanym naczyniu, także po około 40 sekundach została ona uspiona, oddech ustał, po dalszych 20 sekundach nastąpiła zadyszka.

Natychmiast po ustaniu zadyszki zwierzę wyjęto z naczynia, serce szybko odsłonięto i obserwowano akcję serca. W okresie czasu obserwacji wynoszącym 1 minutę prawie u wszystkich zwierząt wystąpiło migotanie komór, względnie przez poruszenie serca pensetką można je było wywołać.

Przez wstępne traktowanie środkami przeciwaritmii można dawkę zależną od prędkości migotania obniżyć. Z krzywych dawki — działanie obliczono ED₅₀ i standardowe odchylenia (MILLER, L. C. i TAINTER, M. L., Proc Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261 (1944)).

Stosowano myszy rodzaju męskiego, o ciężarze 20—25 g. Na dawkę stosowano grupy o 10 zwierzętach.

Oznaczono dawkę, przy której po aplikowaniu dożylnie i doustnie na 1 minutę przed rozpoczęciem badań u 50% zwierząt przeszkodzono migotaniu komór:

Substancja	ED ₅₀ mg/kg		Doustnie, stopień działania ED ₅₀ dożylnie × 100/ED ₅₀ doustnie
	dożylnie	doustnie	
N	2,4	21,2	11,1%
O	6,4	29	22,1%
P	10,5	130	8,1%
Q	6,1	23,5	26,0%

4. Ostra toksyczność

Ostrą toksyczność oznaczano na grupach myszy po podaniu różnych dawek. Oznaczono dawkę, przy której padło 50% zwierząt:

Substancja	Toksyczność
D	>300 mg/kg doustnie
F	>300 mg/kg doustnie
K	>300 mg/kg doustnie
O	LD ₅₀ : 92 mg/kg doustnie 61 mg/kg wewnątrz- otrzewnowo

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1 i ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami można przerabiać do farmaceutycznego użytku, ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami czynnymi, na zwykłe stosowane galenowe preparaty, takie jak tabletki, drażetki, kapsułki, roztwory, zawiesiny lub czopki. Związki o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza atom wodoru, w dawce jednostkowej skutecznie wynoszącej 50—300 mg nadają się do traktowania niedomogi serca i wysokiego ciśnienia. Związki o wzorze ogólnym 1, w którym A nie oznacza wodoru, w dawce jednostkowej skutecznie wynoszącej 20—50 mg nadają się do traktowania zaburzeń rytmu serca, w szczególności w powiązaniu z zawałem mięśnia sercowego i anginą pectoris.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek:

Przykład I. 7,7-dwumetylo-2-benzylo-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodion-4,6

9 g 2-benzylo-4-karboksy-5-/2-karboksy-2-propylo/-benzimidazolu rozpuszcza się w 80 ml stężonego amoniaku. Roztwór odparowuje się i pozostałość ogrzewa się przez 1 godzinę do 180°C i otrzymany produkt przekształca się w izopropanolu. Wydajność: 4,75 g (56% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 224—225°C.

Przykład II. Dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenilo-5-/3-dwuetyloamino-propylo/-5H,7H-imidazo[5,6-h]izochinolinodionu-4,6

4,9 g 2-fenilo-4-karboksy-5-/2-karboksy-2-propylo/-benzimidazolu z 2,6 g dwuetyloamino-propyloaminy i 20 ml glikolu etylenowego ogrzewa się przez 1 godzinę do temperatury 180°C. Po oziębieniu rozcieńcza się wodą, ekstrahuje dwa razy

chloroformem, fazy chloroformowe odparowuje się i pozostałość oczyszcza za pomocą kolumny z żelu krzemionkowego (eluent: chloroform/aceton = 19:1). Dwuchlorowodorek wytrąca się z acetonu eterowym roztworem kwasu solnego. Wydajność: 5,6 g (76% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia: 205–208°C.

Przykład III. Dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenyletylo-5-/2-metyloamino-etylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6

3,0 g 2-fenyletylo-4-karboksy-5-/2-karboksy-2-propylo/-benzimidazolu, 2 ml metyloamino-etyloaminy i 15 ml glikolu etylenowego ogrzewa się przez 2 godziny do temperatury 180°C.

Po oddestylowaniu glikolu etylenowego w próżni, rozpuszcza się w chloroformie, przemywa roztworem soli kuchennej, chloroform oddestylowuje się, pozostałość rozpuszcza w acetonie i wytrąca metanolem roztworem kwasu solnego dwuchlorowodorek. Wydajność: 3,2 g (81,2% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 181–184°C.

Przykład IV. Dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-4-metoksy-fenilo/-5-/2-metyloamino-etylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie III z 3 g 2-/4-metoksy-fenilo/-4-karboksy-5-/2-karboksy-2-propylo/-benzimidazolu i 2 ml metyloamino-etyloaminy. Chromatografuje się w kolumnie z żelu krzemionkowego (eluent: chloroform/aceton = 19:1) i wytrąca dwuchlorowodorek. Wydajność: 1,1 g (23,6% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: ponad 260°C.

Przykład V. Trójdychlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenyletylo-5-[3-/4-metylo-1-piperazynylo/-propylo]-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie III z 1,6 g 2-fenyletylo-4-karboksy-5-/2-karboksy-2-propylo/-benzimidazolu i 0,94 g 3-/4-metylo-1-piperazynylo/-propyloaminy. Wydajność: 2,5 g (90% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 235° (rozkład).

Przykład VI. Dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenyletylo-5-/2-dwumetyloamino-etylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie III z 1,6 g 2-fenyletylo-4-karboksy-5-/2-karboksy-2-propylo/-benzimidazolu i 0,53 g 2-dwumetyloamino-etyloaminy. Wydajność: 1,5 g (66,8% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 234–237°C.

Przykład VII. Dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenyletylo-5-/2-morfolino-etylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie III z 1,6 g 2-fenyletylo-4-karboksy-5-/2-karboksy-2-propylo/-benzimidazolu i 0,78 g 2-morfolino-etyloaminy. Wydajność: 2 g (81,4% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 261–263°C.

Przykład VIII. Dwufumaran 2,7,7-trójmetylo-5-[3-/2-/3,4-dwumetoksy-fenilo/-etyloamino/-propylo]-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II, jednakże bez rozpuszczalnika z 3,4 g 2-metylo-4-karboksy-5-/2-karboksy-2-propylo/-benzimidazolu

i 3,4 g 3-[2-/3,4-dwumetoksyfenilo/-etyloamino]-propyloaminy. Dwufumaran wytrąca się z acetonu. Wydajność: 5,5 g (61% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 134–135°C (rozkład).

Przykład IX. Dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenyletylo-5-/3-dwumetyloaminopropylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie VIII dodając 100 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Wydajność: 0,49 g (35% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 205–208°C.

Przykład X. 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-4-metylosulfonylo/-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodion-4,6

5,1 g 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-4-metylmerkaptio-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6 w 100 ml 70% kwasu octowego zadaje się 1,7 g 30% nadtlenkiem wodoru i całość pozostawia się przez 50 godzin w temperaturze pokojowej, (przez pierwsze trzy godziny miesza się), po 18 godzinach i 26 godzinach dodaje się jeszcze raz każdorazowo 1,3 g 30% nadtlenku wodoru.

Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą, alkalizuje amoniakiem, odciąga osad i przesącz ekstrahuje dwa razy chloroformem. Fazy chloroformowe łączy się, odparowuje, łączy z osadem i oczyszcza za pomocą kolumny z żelu krzemionkowego (eluent: chloroform/aceton = 19:1).

Wydajność: 3,5 g (66% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: powyżej 260°C.

Przykład XI. 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-4-metylosulfonylo/-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodion-4,6

2,3 g 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-4-metylmerkaptio-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6 w 70 ml 70% kwasu octowego ogrzewa się do temperatury 40°C i w ciągu 10 godzin zadaje łącznie 10 ml 30% nadtlenku wodoru.

Po pozostawieniu przez noc rozcieńcza się wodą, alkalizuje amoniakiem, nasyca solą kuchenną i ekstrahuje kilkakrotnie chloroformem. Fazy chloroformowe zateża się i pozostałość oczyszcza za pomocą kolumny z żelu krzemionkowego (eluent: chloroform/aceton = 19:1). Wydajność: 0,7 g (28% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: powyżej 250°C.

Przykład XII. 7,7-dwumetylo-2-/4-hydroksy-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodion-4,6

Mieszaninę z 2,3 g 7,7-dwumetylo-2-/4-benzylksy-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; 200 ml metanolu i 0,5 g 10% palladu na węglu uwodornia się w temperaturze 50°C przez 4 godziny, pod ciśnieniem 5 atmosfer.

Katalizator odsacza się, przesącz zateża do 50 ml i wytrącone kryształy odciąga się. Wydajność: 1,5 g (77,8% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: powyżej 250°C.

Przykład XIII. 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-5-metylosulfonylo/-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodion-4,6

8,4 g 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-5-metylmerkaptio-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6 zadaje się 200 ml lodowatego kwasu octowego, 50 ml wody, 2 g octanu sodowego i 10 ml

30% nadtlenku wodoru i mieszając łącznie w ciągu 10 dni ogrzewa się do temperatury 50°C. Co dwa dni dodaje się dalszych 5 ml 30% nadtlenku wodoru. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód, zobojętnia potażem, odciąga osad i przekrystalizowuje z eteru monometylowego glikolu etylenowego.

Wydajność: 2,7 g (32,6% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: powyżej 255°C.

Przykład XIV. 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-5-metylosulfinylo-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodion-4,6

3,0 g 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-5-metylmerkaptto-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6 w 60 ml lodowatego kwasu octowego rozpuszcza się i następnie powoli wkrapla w temperaturze pokojowej 0,88 ml 30% nadtlenku wodoru.

Miesza się przez 30 minut, zobojętnia nasycenym roztworem węglańu potasowego, rozcieńcza wodą i ekstrahuje chloroformem. Po odparowaniu chloroformu pozostały surowy produkt oczyszcza się za pomocą kolumny z żelu krzemionkowego (eluent: chloroform ze wzrastającą ilością acetonu).

Wydajność: 2,2 g (74% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: spieka się od 250°C.

Analogicznie do poprzednich przykładów wytwarza się następujące związki:

chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenilo-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6. Temperatura topnienia: powyżej 260°C,

chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/2,4-dwumetoksy-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 248—249°C,

chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-4-metylmerkaptto-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6, temperatura topnienia: powyżej 250°C,

7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-4-metylosulfinylo-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: powyżej 260°C,

7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-4-metylosulfonylo-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: powyżej 250°C,

chlorowodorek 2,7,7-trójmetylo-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: powyżej 260°C,

chlorowodorek 5-etylo-7,7-dwumetylo-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 206—207°C,

7,7-dwumetylo-2-/4-metylmerkaptto-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 251—253°C,

chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/4-metoksy-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 282°C,

7,7-dwumetylo-2-/4-hydroksy-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: powyżej 250°C,

chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/4-benzyloksy-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6, temperatura topnienia: 244—246°C,

7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-5-metylosulfonylo-fe-

nylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6;

temperatura topnienia: powyżej 255°C,

chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-5-metylmerkaptto-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: spieka się od 210°C,

chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/4-chloro-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: powyżej 250°C,

7,7-dwumetylo-2-feniloetylo-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 241—243°C,

chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: powyżej 250°C,

7,7-dwumetylo-2-cykloheksylo-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 284°C,

chlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-cyklopropylo-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: spieka się powyżej 208°C, rozkłada przy 240°C,

dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenilo-5-/3-etyloamino-propylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 226—230°C;

7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-5-metylosulfinylo-fenilo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: spieka się od 250°C,

dwuchlorowodorek 2,7,7-trójmetylo-5-/3-dwuetyloamino-propylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: powyżej 250°C,

dwuchlorowodorek 2,7,7-trójmetylo-5-/2-dwuetyloamino-etylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: powyżej 250°C,

dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenilo-5-/2-dwuetyloamino-etylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: powyżej 250°C,

dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-benzylo-5-/2-morfolino-etylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 243—246°C,

dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-feniloetylo-5-/2-/2-/3,4-dwumetoksy-fenilo/-etyloamino/-etylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 207—210°C, (rozkład),

dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenilo-5-/3-piperidyno-propylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 234—238°C (spieka się od 227°C),

dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-fenilo-5-/3-/2-/3,4-dwumetoksy-fenilo-etyloamino/-propylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 192—194°C (rozkład),

dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-cykloheksylo-5-/3-dwu-n-propyloamino-propylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 156—158°C,

dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-benzylo-5-/3-dwuetyloamino-propylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 150—153°C (spieka się od 130°C),

dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/4-chlorofenilo-5-/2-/N-metylo-N-/3,4-dwumetoksy-fenilo/-etylo/-amino/-etylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolino-

dionu-4,6; temperatura topnienia: 230—231°C (rozkład),
 dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/4-chlorofenylo/-5-/3-dwuetyloamino-propylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 206—208°C,
 tróchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/4-chlorofenylo/-5-[2-/4-metylo-1-piperazylo/etylo]-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 263—266°C (rozkład),
 dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/2-metoksy-4-metylomerkaptto-fenylo/-5-/2-dwuetyloamino-etylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 235—238°C,
 dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-/4-metoksy-fenylo/-5-[2-/3,4-dwumetoksy-fenylo/-etyloamino/-etylo]-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia 210—212°C,
 dwuchlorowodorek 7,7-dwumetylo-2-fenylo-5-/3-dwumetyloamino-propylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6, temperatura topnienia 234—235°C,
 7,7-dwumetylo-2-cyklopropylo-5-/3-dwuetyloamino-propylo/-5H,7H-imidazo[4,5-h]izochinolinodionu-4,6; temperatura topnienia: 185—187°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych imidazo-izochinolinodionów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza ewentualnie podstawioną przez grupę fenyłową niższą grupę alkilową, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub ewentualnie mono- lub dwupodstawioną atomem chlorowca, grupą hydroksylową, metoksyłową, metylomerkapto, metylosulfinylową, metylosulfonyłową i/lub benzyloksylową grupę fenyłową, przy czym podstawniki mogą być takie same lub różne, i A oznacza atom wodoru, zaś R₃ oznacza ewentualnie podstawioną grupą dwumetyloksyfenylową niższą grupę alkilową lub R₂ i R₃ razem ze znajdującym się między nimi atomem azotu oznaczają grupę piperydynową, morfolinową lub piperazynową, przy czym grupa piperazynowa jest podstawiona przez niższą grupę alkilową w pozycji 4, i n oznacza liczbę 2 lub 3, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że kwas dwukarboksylowy o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie lub jego pochodną poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym A ma wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany sposobem według wynalazku związek o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę fenyłową, podstawioną grupą metylomerkapto i/lub metylosulfinylową, przeprowadza się przez utlenianie w odpowiedni związek metylosulfinylowy lub metylosulfonyłowy o wzorze ogólnym 1 i/lub otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę fenyłową, podstawioną grupą benzyloksylową, przeprowadza się przez odbenzylowanie w odpowiedni związek hy-

droksylowy o wzorze ogólnym 1 i/lub otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym i organicznym kwasem.

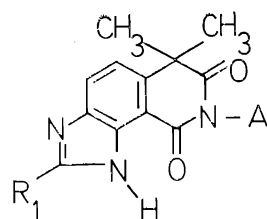
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w stopie lub w rozpuszczalniku w temperaturze 100—250°C, zwłaszcza jednak w temperaturze wrzenia tetraliny lub glikolu etylenowego.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka odciągającego wodę, takiego jak kwas solny, kwas siarkowy, kwas p-toluenosulfonowy lub tlenochlorek fosforu.

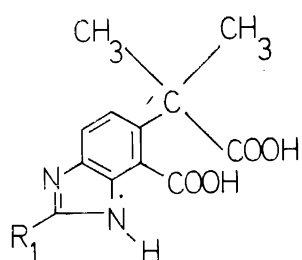
4. Sposób wytwarzania nowych imidazo-izochinolinodionów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza ewentualnie podstawioną przez grupę fenyłową niższą grupę alkilową, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub ewentualnie mono- lub dwupodstawioną atomem chlorowca, grupą hydroksylową, metoksyłową, metylomerkapto, metylosulfinylową, metylosulfonyłową i/lub benzyloksylową grupę fenyłową, przy czym podstawniki mogą być takie same lub różne, i A oznacza grupę o wzorze 4, w którym R₂ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, zaś R₃ oznacza ewentualnie podstawioną grupą dwumetoksyfenylową niższą grupę alkilową lub R₂ i R₃ razem ze znajdującym się między nimi atomem azotu oznaczają grupę piperydynową, morfolinową lub piperazynową, przy czym grupa piperazynowa jest podstawiona przez niższą grupę alkilową w pozycji 4, i n oznacza liczbę 2 lub 3, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że kwas dwukarboksylowy o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie lub jego pochodną poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym A ma wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany sposobem według wynalazku związek o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę fenyłową, podstawioną grupą metylomerkapto i/lub metylosulfinylową, przeprowadza się przez utlenianie w odpowiedni związek metylosulfinylowy lub metylosulfonyłowy o wzorze ogólnym 1 i/lub otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę fenyłową, podstawioną grupą benzyloksylową, przeprowadza się przez odbenzylowanie w odpowiedni związek hydroksylowy o wzorze ogólnym 1 i/lub otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym i organicznym kwasem.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w stopie lub w rozpuszczalniku w temperaturze 50—250°C, zwłaszcza jednak w temperaturze wrzenia glikolu etylenowego.

6. Sposób według zastrz. 4 albo 5, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka odciągającego wodę, takiego jak kwas solny, kwas siarkowy, kwas p-toluenosulfonowy lub tlenochlorek fosforu.



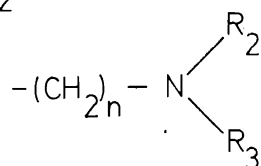
WZÓR 1



WZÓR 2

A - NH₂

WZÓR 3



WZÓR 4