

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(11) NUMERO	471.254	(10) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	29-6-78	

471254

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 27 32 906.2	21.7.77	Rep. Federal Alemana
P 27 32 951.7	21.7.77	" " "

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61H	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS IMIDAZO-ISOQUINOLEIN-DIONAS"

(71) SOLICITANTE (S) (Case 5/712) (Verf.a)

DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Biberach an der Riss, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

Dr. Volkhart Austel, Dr. Eberhard Kutter, Dr. Joachim Heider, Dr. Wolfgang Eberlein, Prof. Dr. Walter Kobinger, Dr. Christian Lillie, Dr. Willi Diederer y Dr. Walter Haarmann.

(73) TITULAR (ES)

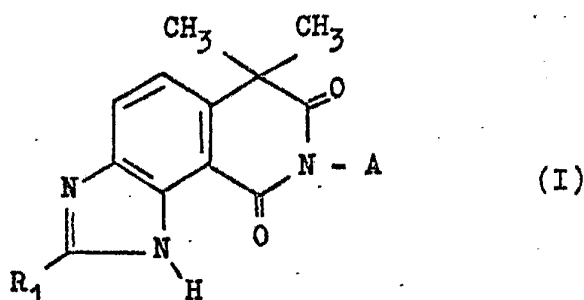
(74) REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 60.275)

lfg

POOR QUALITY

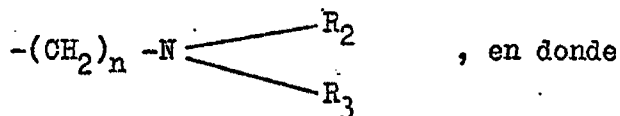
Objeto de la presente solicitud son nuevas imidazo-isoquinoleín-dionas de la fórmula general



en la que

R_1 significa un grupo alcoholo inferior eventualmente sustituido con un grupo fenilo, un grupo cicloalcoholo con 3 hasta 6 átomos de carbono o un grupo fenilo eventualmente monosustituido o disustituido con átomos de halógeno, grupos hidroxilo, metoxi, metilmercapto, metilsulfinilo, metilsulfonilo y/o benciloxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y

A significa un átomo de hidrógeno o un grupo de la fórmula



R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior,

R_3 representa un grupo alcoholo inferior eventualmente sustituido con un grupo dimetoxifenilo, o R_2 y R_3 juntamente con el átomo de nitrógeno situado entremedias representan un grupo piperidino, morfolino o piperazino, estando sustituido el grupo piperazino en posición 4 con un grupo al-

1 -cohilo inferior, y n representa el número 2 ó 3, sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos, los medicamentos que los contienen y un procedimiento para su preparación.

5 Los compuestos de la fórmula general I anterior tienen propiedades farmacológicas valiosas, junto a efectos ansiolíticos especialmente cardiovasculares. Así, los compuestos de la fórmula general I, en la que A representa un átomo de hidrógeno, tienen efectos especialmente cardio-
10 tónicos, hipotensores e inhibidores de aglomeración de plaquetas, y los compuestos de la fórmula general I, en la

que A representa el grupo

$$\begin{array}{c} R_2 \\ \diagdown \\ N-(CH_2)_n \\ \diagup \\ R_3 \end{array}$$

tienen

15 especialmente efectos antiarrítmicos. Además, los compuestos de la fórmula general I, en la que A representa un átomo de hidrógeno, constituyen productos intermedios valiosos para la preparación de imidazo-isoquinoleín-dionas sustituidas con un radical aminoalcohilo en posición 5.

20 Por la expresión "grupo alcohilo inferior", empleada en la definición de los radicales R_1 , R_2 y R_3 , hay que entender especialmente un grupo alcohilo con 1 hasta 3 átomos de carbono y por la expresión "átomo de halógeno" en la definición del radical R_1 hay que entender especial-
25 mente un átomo de flúor, cloro o bromo.

Entre los significados mencionados anteriormente en la definición de los radicales R_1 , R_2 y R_3 entra en consideración por consiguiente para R_1 especialmente el significado de un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, benci-

1 lo, 1-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 3-fenil-2-propilo, fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, clorofenilo, diclorofenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, hidroxifenilo, dihidroxifenilo, 5 bromofenilo, dibromofenilo, cloro-bromofenilo, metilmercaptofenilo, bismetilmercaptofenilo, metilsulfinilfenilo, bismetilsulfinilfenilo, metilsulfonilfenilo, bismetilsulfonilfenilo, benciloxifenilo, dibenciloxifenilo, hidroximetoxifenilo, hidroximetilmercaptofenilo, hidroximetilsulfinilfenilo, hidroximetilsulfonilfenilo, hidroxibenciloxifenilo, hidroxiclorofenilo, hidroxibromofenilo, 10 metoximetilmercaptofenilo, metoximetilsulfinilfenilo, metoximetilsulfonilfenilo, metoxibenciloxifenilo, metoxiclorofenilo, metoxifluorofenilo, metoxibromofenilo, 15 metilmercapto-metilsulfinilfenilo, metilmercapto-metilsulfonilfenilo, metilmercapto-benciloxifenilo, metilmercapto-clorofenilo, metilmercapto-bromofenilo, metilsulfinilmetilsulfonilfenilo, metilsulfinil-clorofenilo, metilsulfinil-bromofenilo, metilsulfinil-benciloxifenilo, metilsulfonil-clorofenilo, metilsulfonil-bromofenilo o metilsulfonil- 20 bromofenilo,
para R_2 entra en consideración el significado del átomo de hidrógeno, o el del grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, y
25 para R_3 el significado del grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, dimetoxibencilo, 1-(dimetoxifenil)-etilo, 2-(dimetoxifenil)-etilo, 3-(dimetoxifenil)-propilo o 3-(dimetoxifenil)-2-propilo y para
30 R_2 y R_3 juntamente con el átomo de nitrógeno el grupo piperidino, morfolino, N-metil-piperazino, N-etil-piperazino,

1 N-propil-piperazino o N-isopropil-piperazino.

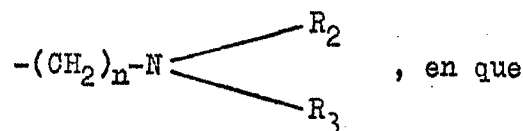
Compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I son, sin embargo, aquéllos en que

5 R_1 significa el grupo metilo, etilo, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 4-clorofenilo,

2-metoxi-5-metilsulfinil-fenilo o 2-metoxi-5-metilsulfonil-

-fenilo o el grupo fenilo, que en posición 2 y/o 4 puede estar monosustituído o disustituído con grupos metoxi, hidroxil,

10 A significa un átomo de hidrógeno o un grupo de la fórmula



15 R_2 representa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo, etilo o propilo,

R_3 representa el grupo metilo, etilo, propilo o 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilo o

20 R_2 y R_3 juntamente con el átomo de nitrógeno situado entre medias representan el grupo piperidino, morfolino o N-metil-

-piperazino y n representa el número 2 ó 3.

25 Según la invención, los nuevos compuestos de la fórmula general I se preparan según el siguiente procedimiento:

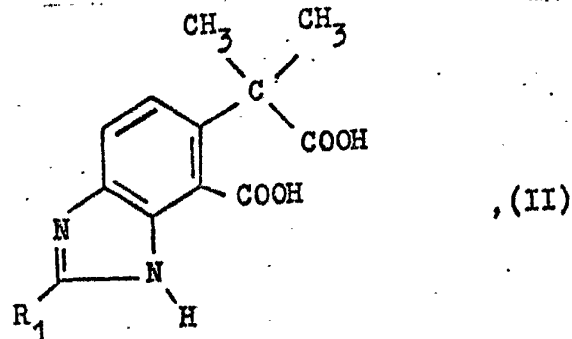
Reacción de un ácido dicarboxílico de la fórmula general

30

29118

1

5



10

en la que R_1 está definido como al principio, o sus derivados así como sus anhídridos, ésteres, amidas, imidas o halogenuros, con una amina de la fórmula general



en la que A está definida como al principio.

15

La reacción se realiza, dependiendo del derivado utilizado del ácido dicarboxílico de la fórmula general II, a temperaturas comprendidas entre 50 y 250°C eventualmente en un disolvente, tal como tetralina o etilenglicol, pero preferentemente en masa fundida. Si se utiliza un ácido

20 carboxílico de la fórmula general II, la reacción se realiza preferentemente a la temperatura de ebullición del etilenglicol. Sin embargo, la reacción puede realizarse también con la correspondiente sal amónica de un ácido carboxílico de la fórmula general II o con la correspondiente amida a

25 temperaturas elevadas, eventualmente en presencia de un agente separador de agua tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido para-toluenosulfónico u oxicloriguro de fósforo.

30

Si se obtiene según la invención un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo fe-

1 -nilo, que está sustituido con un grupo metilmercapto, éste puede transformarse por medio de uno o dos equivalentes de un agente oxidante en un compuesto correspondiente de metil sulfinilo o de metilsulfonylo de la fórmula general I,

5 y/o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo fenilo, que está sustituido con un grupo metilsulfinilo, éste puede transformarse por medio de un agente oxidante en un correspondiente compuesto de metilsulfonylo de la fórmula general I,

10 y/o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo fenilo, que está sustituido con un grupo benciloxi, éste puede transformarse por medio de desbencilación en un compuesto hidroxílico correspondiente.

15 La subsiguiente oxidación de un compuesto correspondiente de la fórmula general I se realiza convenientemente en un disolvente, tal como ácido acético glacial o agua/ácido acético glacial con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno eventualmente en presencia de un acetato de metal alcalino, tal como acetato de sodio a tem-
20 peraturas comprendidas entre 0 y 100°C, pero preferentemente a temperaturas comprendidas entre 10 y 50°C.

La subsiguiente desbencilación de un compuesto correspondiente de la fórmula general I se realiza convenientemente en un disolvente, tal como metanol o acetato de etil-
25 lo con hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo con hidrógeno en presencia de paladio/carbón a una presión de hidrógeno de 3 hasta 6 atmósferas y a una temperatura de 40 hasta 60°C.

30 Los compuestos de la fórmula general I, obtenidos

1 según la invención, pueden transformarse además en sus sa-
 les fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos y
 orgánicos. Como ácidos se han manifestado como adecuados
 para esto, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídri-
 5 co, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido
 cítrico, ácido fumárico o ácido maleico.

Los compuestos de las fórmulas generales II, has-
 ta III, empleados como sustancias de partida, se obtienen
 según procedimientos conocidos en sí. Por ejemplo, se obtie-
 10 ne un compuesto de la fórmula general II mediante conden-
 sación de un compuesto acilamino-amínico correspondiente,

Tal como se ha mencionado ya al principio, los
 nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales por
 adición de ácido fisiológicamente compatibles, tienen pro-
 15 piedades farmacológicas valiosas; además de efectos anxi-
 líticos, especialmente efectos cardiovasculares. Así, los
 compuestos de la fórmula general I, en la que A representa
 un átomo de hidrógeno, tienen efectos especialmente cardio-
 tónicos, hipotensores e inhibidores de aglomeración de pla-
 20 quetas, y compuestos de la fórmula general I, en la que A

representa el grupo

$$\begin{array}{c} R_2 \\ \diagdown \\ N - (CH_2)_n \\ \diagup \\ R_3 \end{array}$$

tienen especial-

mente efectos antiarrítmicos. Además, los compuestos de la
 25 fórmula general I, en la que A representa un átomo de hi-
 drógeno, constituyen productos intermedios valiosos para
 la preparación de imidazo-isoquinoleín-dionas sustituidas
 en posición 5 con un radical aminoalcohilo.

Por ejemplo, los compuestos
 30 A = Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-5H,

- 1 7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,
B = 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)-5H,7H-
-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,
C = 7,7-dimetil-2-feniletíl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoqui-
5 noleín-4,6-diona,
D = 7,7-dimetil-2-bencil-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-
-4,6-diona,
E = Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-fenil)-5H,7H-
-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,
10 F = 7,7-dimetil-2-ciclohexil-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoqui-
noleín-4,6-diona,
G = Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-cloro-fenil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,
H = 7,7-dimetil-2-(4-metilmercapto-fenil)-5H,7H-imidazo-
15 [4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,
I = Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-5H,7H-
-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,
J = Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil)-5H,7H-
-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,
20 K = 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-5-metilsulfonil-fenil)-5H,7H-
-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,
L = Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-5-metilsulfinil-
-fenil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,
y
25 M = Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-ciclopropil-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,
se investigaron acerca de su efecto cardiotónico e hipoten-
sor, igual que los compuestos
N = Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(2-dietilamino-
30 -etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,

1 O = Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(3-dietilamino-
-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.

P = Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(3-piperidino-
-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-dio-
5 na y

Q = Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(2-dimetilami-
no-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
fueron investigados sobre su efecto antiarrítmico tal como
sigue:

10

1. Efecto cardiotónico e hipotensor

15

20

25

Gatos de ambos sexos con un peso corporal compren-
dido entre 2 y 4 kg fueron narcotizados por medio de in-
yección intraperitoneal de 30 mg/kg de pentobartital-sódico.
Por medio de un cateter de poli(cloruro de vinilo) en
la aorta abdominal, que se había introducido desde la ar-
teria femoral derecha, se midió la presión sanguínea arte-
rial con un convertidor de presión Statham (P23 Dc). Con
un manómetro de punta de catéter (tipo MILLAR PC-350), que
se había introducido a través de la arteria carótida en el
ventrículo izquierdo del corazón, se determinó la presión
ventricular y con un amplificador diferenciador se obtuvo
el parámetro de contractilidad dp/dt_{max} . La presión sangui-
nea arterial y dp/dt_{max} se registraron con registradores
escritores directos de forma continua. Las sustancias se
inyectaron por vía intravenosa en cantidad de 2 mg/kg. La
tabla siguiente contiene los valores hallados:

30

29118

	Sustancia	Presión sanguínea Modificación mmHg	Aumento de dp/dt %	Duración del efecto minutos
1				
5	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
10	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
15	L	-42/-53	+ 90	> 70
	M	-41/-49	+ 108	> 55

20 2. Efecto sobre el período refractario efectivo
de la aurícula izquierda del cobaya, aislada, excitada eléctricamente

Método:
=====

25 Cobayas de ambos sexos fueron aturdidos con golpes en la nuca. Después de abrir el tórax, se retiró rápidamente el corazón y se puso en solución de Tyrode (37°C) y se continuó tratando allí. A lo largo del anillo fibroso se separan las aurículas de los ventrículos y a continuación sólo se empleó la aurícula izquierda. Se excitó con
30 un estimulador de Grass, S4G, de 12 voltios, con impulsos

1 rectangulares de 1 milisegundo de duración. Las aurículas
se encontraban en solución de Tyrode caliente a una tempe-
ratura de 37°C (por cada litro 136,8 mVal de NaCl, 2,68
mVal de KCl, 0,2625 mVal de MgCl₂, 0,417 mVal de NaH₂PO₄,
5 11,9 mVal de NaHCO₃, 1,8 mVal de CaCl₂, 3 g de glucosa),
que se borboteó durante todo el ensayo con O₂/CO₂ (98%/2%).
El registro del mecanograma se efectuó isométricamente a
través de una tira de medición extensométrica mediante un
polígrafo de Grass P5. El número de las contracciones fué
10 recontado y se comparó con la frecuencia indicada en el
aparato excitador.

Primeramente se ensayaron desde 1 Hz hasta la
"máxima frecuencia consecutiva" todas las frecuencias (in-
cremento en cada caso después de 10 segundos en 1 Hz). A
15 partir de tres "pruebas previas" se determinó el valor tes-
tigo para la "máxima frecuencia consecutiva" mediante de-
terminación del valor medio. Entre los pasos individuales
de excitación se intercaló cada vez un "descanso" de 5 mi-
nutos, durante el cual se excitó con 0,5 Hz.

20 Después de determinar el valor testigo se añadió
la sustancia de ensayo a la solución de Tyrode y la excita-
ción se mantuvo con 0,5 Hz. Durante los primeros 5 minutos
se observó el efecto inótrupo de la sustancia. 5 y 10 minu-
tos después de la administración de la sustancia se reali-
25 zó cada vez un paso de excitación. El valor medio a partir
de los 2 resultados (valor de 5 minutos y de 10 minutos)
se designó como máxima frecuencia consecutiva después de
la administración de la sustancia. Primeramente se adminis-
traron cada vez las dosis pequeñas, después de determina-
30 ción de la máxima frecuencia consecutiva se completó a con

1 -tinuación acumulativamente hasta obtener la dosis más elevada siguiente y se determinó la máxima frecuencia consecutiva para esta dosis.

5 Principio:
=====

La llamada "frecuencia consecutiva máxima" se determina mediante estimulación del corazón con una frecuencia de excitación creciente. Si se hace más corto el intervalo entre dos estímulos sucesivos, con una frecuencia de excitación determinada cada segundo estímulo caerá en el período refractario de la acción precedente del corazón y por ello no será respondido con una contracción. Por consiguiente, la "máxima frecuencia consecutiva" es una medida del período refractario efectivo. Sustancias, que rebajan la "máxima frecuencia consecutiva", prolongan por tanto el período refractario efectivo:

Se determinó gráficamente la concentración que rebaja la máxima frecuencia consecutiva a 50% de los valores testigo:

20

Sustancia	CE ₅₀ en µg/ml
N	1,8
O	5,0
P	6,7
Q	4,8

25

3. Efecto antiarrítmico contra fibrilación ventricular en ratones inducida por cloroformo:

30

Realización:
=====

29118

1 Si se introduce un ratón en un recipiente de vidrio saturado con cloroformo éste está narcotizado después de aproximadamente 40 segundos, cesa la respiración, después de 20 segundos adicionales se inicia una respiración jadeante.

5 Inmediatamente después de cesar la respiración jadeante se retira el animal del recipiente, se descubre rápidamente el corazón y se observan las acciones del corazón. En un período de observación de 1 minuto aparece en 10 casi todos los animales espontáneamente fibrilación ventricular o ésta puede inducirse mediante contacto del corazón con una pinza.

Mediante tratamiento previo con agentes antiarrítmicos pudo disminuirse el grado de fibrilación en función de la dosis. A partir de curvas de efecto de dosis se calcularon DE_{50} y desviaciones patrón [MILLER, L.C. y TAIN- 15 TER, M.L., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261 (1944)].

Se emplearon ratones de sexo masculino, peso 20 hasta 25 g. Por cada dosis se emplearon grupos de 10 animales.

Se determinó la dosis, con la que después de administración por vía intravenosa y peroral, un minuto antes de iniciarse el ensayo, se impide en 50% de los animales la fibrilación ventricular:

Sustancia	DE_{50} mg/kg		Rendimiento oral DE_{50} i.v. x 100 / DE_{50} p.o.
	i.v.	p.o.	
N	2,4	21,2	11,1%
O	6,4	29	22,1%
P	10,5	130	8,1%
30 Q	6,1	23,5	26,0%

1 4. Toxicidad aguda:

La toxicidad aguda se determinó en grupos de ratones después de administración de diferentes dosis. Se determinó la dosis, con la que murieron 50% de los animales:

5

Sustancia	Toxicidad
D	>300 mg/kg p.o.
F	>300 mg/kg p.o.
10 K	>300 mg/kg p.o.
O	DL ₅₀ : 92 kg/kg p.o. 61 mg/kg i.p.

15

Los nuevos compuestos de la fórmula general I, preparados según la invención, y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos pueden incorporarse para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en los preparados galénicos usuales, tales como tabletas, grageas, ampollas, soluciones, suspensiones o supositorios. En este caso los compuestos de la fórmula general I, en la que A representa un átomo de hidrógeno, en el caso de administración de una dosis individual de convenientemente 50 hasta 300 mg, son adecuados para el

20

tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de la hipertensión, así como los compuestos de la fórmula general I, en la que A no representa ningún átomo de hidrógeno, en el caso de administración de una dosis individual de convenientemente 20 hasta 50 mg son adecuados para el tratamiento

25

de perturbaciones del ritmo cardíaco, especialmente en re-

30

29118

1 - lación con infarto de miocardio y angina de pecho.

Los ejemplos siguientes han de explicar más detalladamente la invención:

5 Ejemplo 1.

7,7-dimetil-2-bencil-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

10 9 g de 2-bencil-4-carboxi-5-(2-carboxi-2-propil)-bencimidazol se disolvieron en 80 ml de amoníaco concentrado. La solución se concentró a sequedad por evaporación, el residuo se calentó durante 1 hora a 180°C, y el producto se recristalizó en isopropanol.

Rendimiento: 4,75 g (56% de la teoría),

Punto de fusión: 224 hasta 225°C.

15

Ejemplo 2

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(3-dietilamino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

20 4,9 g de 2-fenil-4-carboxi-5-(2-carboxi-2-propil)-bencimidazol se calentaron durante una hora a 180°C con 2,6 g de dietilamino-propilamina y 20 ml de etilenglicol. Después de enfriar, se diluyó con agua, se extrajo dos veces con cloroformo, se concentraron por evaporación las fases en cloroformo y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente: cloroformo/acetona =

25 19:1). El diclorhidrato se precipitó a partir de acetona con ácido clorhídrico etéreo.

Rendimiento: 5,6 g (76% de la teoría),

Punto de fusión: 205 hasta 208°C.

30

10 Ejemplo 3

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenetil-5-(2-metilamino-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

5 3,0 g de 2-fenetil-4-carboxi-5-(2-carboxi-2-propil)-bencimidazol, 2 ml de metilamino-etilamina y 15 ml de etilenglicol se calentaron durante 2 horas a 180°C. Después de separar el etilenglicol por destilación en vacío se recogió el cloroformo, se lavó con solución de sal común, el cloroformo se separó por destilación, el residuo
10 se recogió en acetona y el diclorhidrato se precipitó con ácido clorhídrico metanólico.

Rendimiento: 3,2 g (81,2% de la teoría),

Punto de fusión: 181 hasta 184°C.

15 Ejemplo 4

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-5-(2-metilamino-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

20 Preparado análogamente al ejemplo 3 a partir de 3 g de 2-(4-metoxi-fenil)-4-carboxi-5-(2-carboxi-2-propil)-bencimidazol y 2 ml de metilamino-etilamina. Antes de la precipitación del diclorhidrato se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente: cloroformo/acetona = 19:1).
25

Rendimiento: 1,1 g (23,6% de la teoría),

Punto de fusión: por encima de 260°C.

30

29118

1 Ejemplo 5

Triclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5- \square 3-(4-metil-1-piperazinil)-propil \square 7-5H,7H-imidazo \square 4,5-h \square isoquinoleín-4,6-diona

5

Preparado análogamente al ejemplo 3 a partir de 1,6 g de 2-fenil-4-carboxi-5-(2-carboxi-2-propil)-bencimidazol y 0,94 g de 3-(4-metil-1-piperazinil)-propilamina.

Rendimiento: 2,5 g (90% de la teoría),

10 Punto de fusión: 235°C (con descomposición).

Ejemplo 6

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(2-dimetilamino-etil)-5H,7H-imidazo \square 4,5-h \square isoquinoleín-4,6-diona

15

Preparado análogamente al ejemplo 3 a partir de 1,6 g de 2-fenil-4-carboxi-5-(2-carboxi-2-propil)-bencimidazol y 0,53 g de 2-dimetilamino-etilamina.

Rendimiento: 1,5 g (66,8% de la teoría),

Punto de fusión 234 hasta 237°C.

20

Ejemplo 7

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(2-morfolino-etil)-5H,7H-imidazo \square 4,5-h \square isoquinoleín-4,6-diona

25

Preparado análogamente al ejemplo 3 a partir de 1,6 g de 2-fenil-4-carboxi-5-(2-carboxi-2-propil)-bencimidazol y 0,78 g de 2-morfolino-etilamina.

Rendimiento: 2 g (81,4% de la teoría),

Punto de fusión: 261 hasta 263°C.

Ejemplo 8

30

Difumarato de 2,7,7-trimetil-5- \square 3-(2-(3,4-dime-

1 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino)-propil-5H,7H-imidazo[4,5-h]iso-
quinoleín-4,6-diona

Preparado análogamente al ejemplo 2, pero sin di-
 solvente, a partir de 3,4 g de 2-metil-4-carboxi-5-(2-car-
 5 boxi-2-propil)-bencimidazol y 3,4 g de 3-[2-(3,4-dimetoxi-
 -fenil)-etilamino]propilamina. El difumarato se precipitó
 a partir de acetona.

Rendimiento: 5,5 g (61% de la teoría),

Punto de fusión: 134 hasta 135°C (con descomposición).

10

Ejemplo 9

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(3-dietil-
amino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Una mezcla de 1,06 g de 5,7,7-trimetil-2-fenil-
 15 -5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona y 3 ml de
 3-dietilamino-propilamina se calentó durante 30 horas a
 170°C. La amina en exceso se separó por destilación en va-
 cío, el residuo se mezcló con agua y luego se continuó tra-
 tando tal como en el ejemplo 2.

20 Rendimiento: 0,29 g (20% de la teoría),

Punto de fusión: 205 hasta 208°C.

Ejemplo 10

7,7-dimetil-2-(2-metoxi-4-metilsulfinil-fenil)-
 25 -5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

5,1 g de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-4-metil-mercapto-
 fenil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona se mez-
 claron en 100 ml de ácido acético al 70% con 1,7 g de peró-
 xido de hidrógeno al 30% y en total se dejaron reposar du-
 30 rante 50 horas a temperatura ambiente (las tres primeras

1 -horas con agitación), después de 18 y 26 horas se añadieron
nuevamente cada vez 1,3 g de peróxido de hidrógeno al 30%.
La mezcla de reacción se diluyó con agua, se alcalinizó con
amoníaco, el precipitado se filtró con succión y el filtra-
5 do se extrajo dos veces con cloroformo. Las fases en cloro-
formo se concentraron por evaporación, se reunieron con el
precipitado y se purificaron sobre una columna de gel de
sílice (agente eluyente: cloroformo/acetona 19:1).
Rendimiento: 3,5 g (66% de la teoría), punto de fusión: por
10 encima de 260°C.

Ejemplo 11

7,7-dimetil-2-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)-
-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

15 2,3 g de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-4-metilmercapto-
fenil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona se ce-
lenteron a 40°C en 70 ml de ácido acético al 70% y en el
curso de 10 horas se mezclaron en total con 10 ml de peróxi-
do de hidrógeno al 30%. Después de reposar a lo largo de la
20 noche se diluyó con agua, se alcalinizó con amoníaco, se
saturó con sal común y se extrajo varias veces con cloroformo.
Las fases en cloroformo se concentraron y el residuo
se purificó sobre una columna de gel de sílice (agente elu-
yente: cloroformo/acetona 19:1).
25 Rendimiento: 0,7 g (28% de la teoría), punto de fusión:
por encima de 250°C.

Ejemplo 12

30 7,7-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil)-5H,7H-imidazo-
[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

1 Una mezcla a base de 2,3 g de 7,7-dimetil-2-(4-
-benciloxi-fenil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-
-diona, 200 ml de metanol y 0,5 g de paladio-carbón al 10%
5 talizador se separó por filtración, el filtrado se concen-
tró hasta 50 ml y los cristales precipitados se filtraron
con succión.

Rendimiento: 1,5 g (77,8% de la teoría),

Punto de fusión: por encima de 250°C.

10

Ejemplo 13

7,7-dimetil-2-(2-metoxi-5-metilsulfonil-fenil)-
-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

15 8,4 g de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-5-metilmercapto-
-fenil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona se
mezclaron con 200 ml de ácido acético glacial, 50 ml de
agua, 2 g de acetato de sodio y 10 ml de peróxido de hidró-
geno al 30% y se calentó con agitación en total durante 10
días a 50°C. Cada 2 días se añadieron 5 ml adicionales de
20 peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla de reacción se ver-
tió sobre hielo, se neutralizó con carbonato de potasio, el
precipitado se filtró con aspiración y se recristalizó en
etilenglicolmonometiléter.

Rendimiento: 2,7 g (32,6% de la teoría),

25 Punto de fusión: por encima de 255°C.

Ejemplo 14

7,7-dimetil-2-(2-metoxi-5-metilsulfinil-fenil)-
-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

30

3,0 g de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-5-metilmercapto-

1 --fenil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona se
 disolvieron en 60 ml de ácido acético glacial y a continua-
 ción se añadieron gota a gota a temperatura ambiente, lenta-
 5 posteriormente durante 30 minutos, se neutralizó con solu-
 ción saturada de carbonato de potasio, se diluyó con agua
 y se extrajo con cloroformo. El producto bruto remanente
 después de concentrar por evaporación el cloroformo se pu-
 rificó sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente:
 10 cloroformo con porciones crecientes de acetona).

Rendimiento: 2,2 g (74% de la teoría),

Punto de fusión: sinteriza a partir de 250°C.

Análogamente a los ejemplos precedentes se prepa-
 raron los siguientes compuestos:

15 Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5H,7H-imidazo-
 [4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: por encima de 260°C.

Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-
 20 -5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: 248 hasta 249°C.

Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-4-metilmer-
 capto-fenil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: por encima de 250°C.

25 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-4-metilsulfinil-fenil)-
 -5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: por encima de 260°C.

7,7-dimetil-2-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)-
 -5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: por encima de 250°C.

30 Clorhidrato de 2,7,7-trimetil-5H,7H-imidazo[4,5-

- 1 --h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: por encima de 260°C.
Clorhidrato de 2-etil-7,7-dimetil-5H,7H-imidazo-
[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
- 5 Punto de fusión: 206 hasta 207°C.
7,7-dimetil-2-(4-metilmercapto-fenil)-5H,7H-imida-
zo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: 251 hasta 253°C.
Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-
- 10 -5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: 282°C.
7,7-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil)-5H,7H-imidazo-
[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: por encima de 250°C.
- 15 Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-benciloxi-fenil)-
-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: 244 hasta 246°C.
7,7-dimetil-2-(2-metoxi-5-metilsulfonil-fenil)-
-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
- 20 Punto de fusión: por encima de 255°C.
Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-5-metilmer-
capto-fenil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: sinteriza a partir de 210°C.
Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-cloro-fenil)-5H,
- 25 7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: por encima de 250°C.
7,7-dimetil-2-feniletíl-5H,7H-imidazo[4,5-h]iso-
quinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: 241 hasta 243°C.
- 30 Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-fenil)-5H,

- 1 7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: por encima de 250°C.
7,7-dimetil-2-ciclohexil-5H,7H-imidazo[4,5-h]-
isoquinoleín-4,6-diona
- 5 Punto de fusión: 284°C.
Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-ciclopropil-5H,7H-
-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: sinteriza a partir de 208°C, descomposi-
ción a 240°C.
- 10 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-5-metilsulfinil-fenil)-
-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: sinteriza a partir de 250°C.
Diclorhidrato de 2,7,7-trimetil-5-(3-dietilamino-
-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
- 15 Punto de fusión: por encima de 250°C.
Diclorhidrato de 2,7,7-trimetil-5-(2-dietilamino-
-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: por encima de 250°C.
Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(2-dietil-
amino-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
- 20 Punto de fusión: por encima de 250°C.
Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-bencil-5-(2-morfo-
lino-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: 243 hasta 246°C.
- 25 Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-feniletíl-5-[2-(2-
-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino)-etil]-5H,7H-imidazo[4,5-
-h]isoquinoleín-4,6-diona
Punto de fusión: 207 hasta 210°C (con descomposición).
Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(3-piperi-
dino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona
- 30

1 Punto de fusión: 234 hasta 238°C (sinteriza a partir de 227°C).

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-fenil)-
-5-[3-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino)-propil]-5H,7H-
5 -imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: 192 hasta 194°C (con descomposición).

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-ciclohexil-5-(3-
-di-n-propilamino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-
-4,6-diona

10 Punto de fusión: 156 hasta 158°C.

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-bencil-5-(3-dietil-
amino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: 150 hasta 153°C (sinteriza a partir de 130°C).

15 Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-clorofenil)-5-
-[2-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino)-etil]-
-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: 230 hasta 231°C (con descomposición).

20 Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-clorofenil)-5-
-(3-dietilamino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-
-4,6-diona

Punto de fusión: 206 hasta 208°C.

25 Triclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-clorofenil)-
-5-[2-(4-metil-1-piperazinil)-etil]-5H,7H-imidazo[4,5-h]-
isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: 263 hasta 266°C (con descomposición).

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-4-metil-
mercapto-fenil)-5-(2-dietilamino-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-
-h]isoquinoleín-4,6-diona

30 Punto de fusión: 235 hasta 238°C.

1 Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-
-5-[2-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino)-etil]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona .

Punto de fusión: 210 hasta 212°C.

5 Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(3-dimetilamino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: 234 hasta 235°C.

10 7,7-dimetil-2-ciclopropil-5-(3-dietilamino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: 185 hasta 187°C (con descomposición).

 Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(3-^oetilamino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

Punto de fusión: 226 hasta 230°C.

15

20

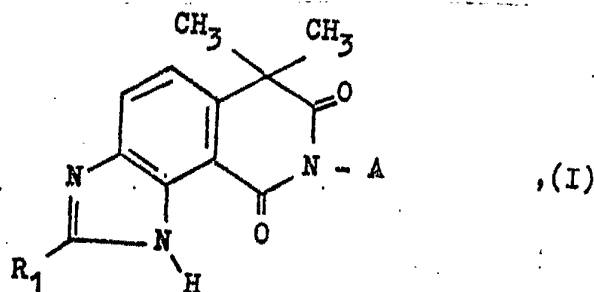
25

30

- REIVINDICACIONES -

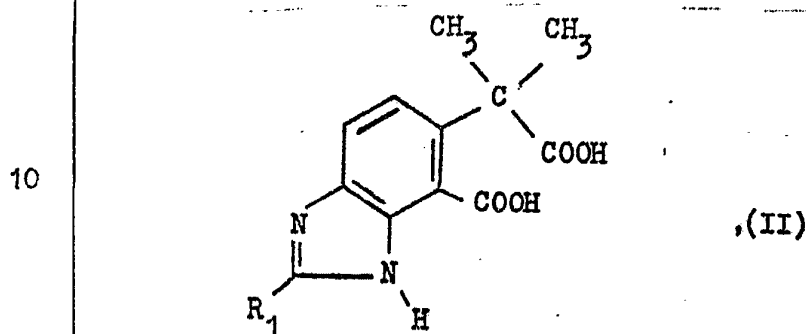
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas imidazo-isoquinoleín-dionas de la fórmula general



en la que R¹ significa un grupo alcoholo inferior eventualmente sustituido con un grupo fenilo, un grupo cicloalcoholo con 3 hasta 6 átomos de carbono o un grupo fenilo, eventualmente monosustituido o disustituido con átomos de halógeno, grupos hidroxilo, metoxi, metilmercapto, metilsulfonilo, metilsulfonilo y/o benciloxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y A significa un átomo de hidrógeno o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_n - N \begin{matrix} / R_2 \\ \backslash R_3 \end{matrix}$, en donde R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R₃ representa un grupo alcoholo inferior eventualmente sustituido con un grupo dimetoxifenilo, o R₂ y R₃ juntamente con el átomo de nitrógeno situado entre medias representan un grupo piperidino, morfolino o piperaz-

1 zino, estando sustituido el grupo piperazino en posición 4
 con un grupo alcoholo inferior, y n representa el número 2
 ó 3, así como de sus sales por adición de ácido fisiológi-
 camente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos,
 5 que se caracteriza porque un ácido dicarboxílico de la
 fórmula general



15 en la que R₁ está definida como al principio, o sus deri-
 vados, se hacen reaccionar con una amina de la fórmula gene-
 ral



20 en la que A está definido como al principio, y, si se de-
 sea, un compuesto, obtenido según la invención, de la fór-
 mula general I, en la que R₁ representa un grupo fenilo,
 que está sustituido con un grupo metilmercapto y/o metil-
 sulfinilo, se transforma por medio de oxidación en un co-
 rrespondiente compuesto de metilsulfinilo o de metilsulfo-
 25 nilo de la fórmula general I, y/o un compuesto obtenido de
 la fórmula general I, en la que R₁ representa un grupo fe-
 nilo, que está sustituido con un grupo benciloxi, por medio
 de desbencilación se transforma en un correspondiente com-
 puesto hidroxílico de la fórmula general I, y/o un compues-
 30 to obtenido de la fórmula general I se transforma en una

1 -sal por adición de ácido fisiológicamente compatible, con un ácido inorgánico u orgánico.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza porque la reacción se realiza en masa
5 fundida o en un disolvente a temperaturas comprendidas entre 50 y 250°C, pero preferentemente sin embargo a la temperatura de ebullición de la tetralina o etilenglicol.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, que se caracteriza porque la reacción se realiza en
10 presencia de un agente sustractor de agua tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido para-toluenosulfónico u oxiclóruo de fósforo.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas imidazo-isoquinoleín-dionas.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

20 Madrid, 20 DIC 1978

P.A.

Fernando de Elzaburu

Por Poder.

25

D N M 30

29118