

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	76167		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			20. DIC. 1978		

PATENTE DE INVENCION

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

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	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	69	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07J/A61K		Nº 471.254

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS IMIDAZO-ISOQUINO LEIN-DIONAS"

71	SOLICITANTE (S)	(Case 5/712 II (Verf.c) Div.II)
	Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG	

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Biberach an der Riss, República Federal Alemana

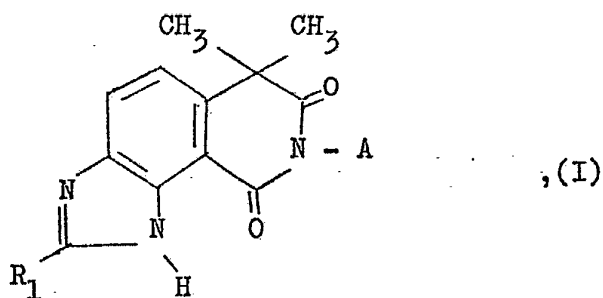
72	INVENTOR (ES)	Dr. Volkhard Austel, Dr. Eberhard Kutter, Dr. Joachim Heider, Dr. Wolfgang Eberlein, Prof. Dr. Walter Kobinger, Dr. Christian Lillie, Dr. Willi Diederer y Dr. Walter Haarmann.
----	---------------	---

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.598)
----	---------------	---

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

5



10

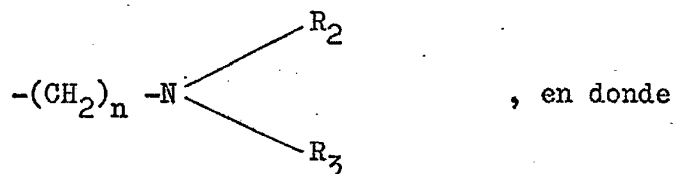
en la que

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, metilsulfonilo, metilsulfonilo y/o benciloxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y

15

A significa un grupo de la fórmula

20



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

25

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 alcoholo inferior, y n representa el número 2

30

6 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 tienen, especialmente efectos antiarrítmicos.

10 Por la expresión "grupo alcohol inferior", empleada en la definición de los radicales R_1 , R_2 y R_3 , hay que entender especialmente un grupo alcohol con 1 hasta 3 átomos de carbono y por la expresión "átomo de halógeno" en la definición del radical R_1 hay que entender especialmente
15 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, bencilo, 1-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 3-fenil-2-propilo, fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, clorofenilo, diclorofenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, hidroxifenilo, dihidroxifenilo, bromofenilo, dibromofenilo, cloro-bromofenilo, metilmercaptofenilo, bismetilmercaptofenilo, metilsulfinilfenilo, bismetilsulfinilfenilo, metilsulfonilfenilo, bismetilsulfonilfenilo, benciloxifenilo, dibenciloxifenilo, hidroximetoxifenilo, hidroximetilmercaptofenilo, hidroximetilsulfinilfenilo, hidroximetilsulfonilfenilo, hidroxibenciloxifenilo, hidroxicló

20
25
30

rofenilo, hidroxibromofenilo, metoximetilmercaptofenilo, metoximetilsulfinilfenilo, metoximetilsulfonilfenilo, metoxibenciloxifenilo, metoxiclorofenilo, metoxifluorofenilo, metoxibromofenilo, metilmercapto-metilsulfinilfenilo, metilmercapto-metilsulfonilfenilo, metilmercapto-benciloxifenilo, metilmercapto-clorofenilo, metilmercapto-bromofenilo, metilsulfinil-metilsulfonilfenilo, metilsulfinil-clorofenilo, metilsulfinil-bromofenilo, metilsulfinil-benciloxifenilo, metilsulfonil-clorofenilo, metilsulfonil-bromofenilo o metilsulfonil-bromofenilo,

para R_2 entra en consideración el significado del átomo de hidrógeno, o el del grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, y

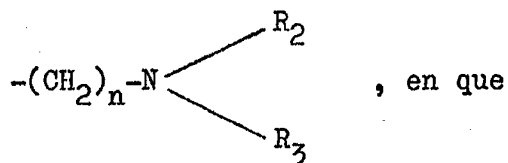
para R_3 el significado del grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, dimetoxibencilo, 1-(dimetoxifenil)-etilo, 2-(dimetoxifenil)-etilo, 3-(dimetoxifenil)-propilo o 3-(dimetoxifenil)-2-propilo y para

R_2 y R_3 juntamente con el átomo de nitrógeno el grupo piperidino, morfolino, N-metil-piperazino, N-etil-piperazino, N-propil-piperazino o N-isopropil-piperazino.

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

R_1 significa el grupo metilo, etilo, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 4-clorofenilo, 2-metoxi-5-metil-sulfinil-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, hidroxí, metilmercapto, metilsulfinilo y/o metilsulfonilo, y

A significa un grupo de la fórmula



5 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

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

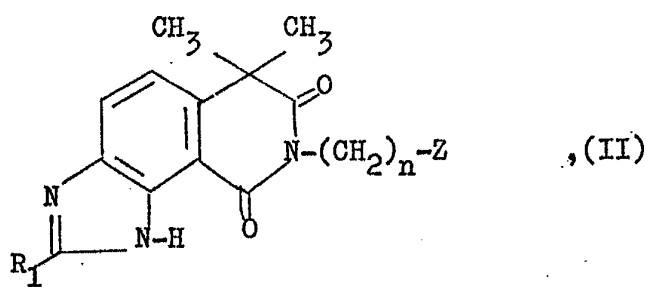
n representa el número 2 ó 3.

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

15

Reacción de una isoquinoleín-diona de la fórmula general

20

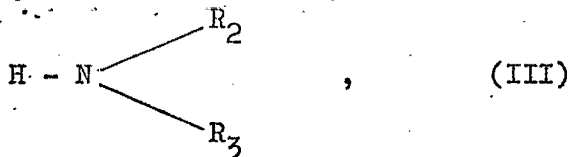


25

en la que R_1 y n están definidos como al principio y

Z representa un grupo sobrante activo, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo, tal como el grupo para-toluenosulfonilo, con una amina de la fórmula general

30



5 en la que R_2 y R_3 están definidos como al principio.

La reacción se realiza convenientemente en un disolvente, tal como dioxano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o tetralina, eventualmente en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, de una base orgánica terciaria, tal como trietilamina, piridina o colidina, o de un exceso de la amina empleada de la fórmula general III, a temperaturas comprendidas entre 50 y 200°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, por ejemplo a 100 hasta 15 160°C. Una base orgánica terciaria y/o un exceso de la amina empleada de la fórmula general III pueden servir en este caso al mismo tiempo como disolvente. La reacción puede realizarse sin embargo también sin disolvente.

Si se obtiene según la invención un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo fenilo, 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 metilsulfinilo o de metilsulfonilo de la fórmula general I,

25 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 metilsulfonilo de la fórmula general I,

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.

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 temperaturas 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 etilo 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.

Los compuestos de la fórmula general I, obtenidos según la invención, pueden transformarse además en sus sales fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos y orgánicos. Como ácidos se han manifestado como adecuados para esto, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico o ácido maleico.

Los compuestos de las fórmulas generales II hasta III, empleados como sustancias de partida, se obtienen según procedimientos conocidos en sí. Por ejemplo, se

5 obtiene un compuesto de la fórmula general II mediante condensación de un compuesto acilamino-amínico correspondiente y reacción subsiguiente con un compuesto halogenado correspondiente (vease la solicitud de patente española nº - - 471.254).

10 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 propiedades farmacológicas valiosas; además de efectos anti-
xiolíticos, especialmente efectos cardiovasculares. Así, los compuestos de la fórmula general I, tienen especialmente efectos antiarrítmicos.

Por ejemplo, los compuestos

15 A = Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(2-dietilamino-
-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona,

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

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

20 D = Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(2-dimetilamino-
-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

fueron investigados sobre su efecto antiarrítmico tal como sigue:

- 25 1. Efecto sobre el período refractario efectivo de la aurícula izquierda del cobaya, aislada, excitada eléctricamente

Método:

=====

30 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 un estimulador de Grass, S4G, de 12 voltios, con impulsos rectangulares de 1 milisegundo de duración. Las aurículas se encontraban en solución de Tyrode caliente a una temperatura 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, 11,9 mVal de NaHCO₃, 1,8 mVal de CaCl₂, 3 g de glucosa), que se borbotó 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 fue 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 (incremento en cada caso después de 10 segundos en 1 Hz). A partir de tres "pruebas previas" se determinó el valor testigo 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 minutos, durante el cual se excitó con 0,5 Hz.

Después de determinar el valor testigo se añadió la sustancia de ensayo a la solución de Tyrode y la excitación se mantuvo con 0,5 Hz. Durante los primeros 5 minutos se observó el efecto inótrópico de la sustancia. 5 y 10 minutos después de la administración de la sustancia se realizó 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 administraron cada vez las dosis pequeñas, después de determinación de la máxima frecuencia consecutiva se completó a continuación acumulativamente hasta obtener la dosis más elevada siguiente y se determinó la máxima frecuencia consecutiva para esta dosis.

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:

Sustancia	CE ₅₀ en $\mu\text{g/ml}$
-----------	--------------------------------------

25

A 1,8

B 5,0

C 6,7

D 4,8

30

30118

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

Realización:

=====

5 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.

10 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 casi todos los animales espontáneamente fibrilación ventricular o ésta puede inducirse mediante contacto del corazón con una pinza.

15 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 TAINTER, M.L., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261 (1944)].

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

25 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
	i.v.	p.o.	DE ₅₀ i.v. x 100 / DE ₅₀ p.o.
A	2,4	21,2	11,1%
B	6,4	29	22,1%
C	10,5	130	8,1%
D	6,1	23,5	26,0%

3. 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:

Sustancia	Toxicidad
B	DL ₅₀ : 92 mg/kg p.o. 61 mg/kg i.p.

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 el caso de administración de una dosis individual de convenientemente 20 hasta 50 mg son adecuados para el tratamiento de perturbaciones del ritmo cardíaco, especialmente en relación con infarto de miocardio y angina de

pecho.

Los ejemplos siguientes han de explicar más detalladamente la invención:

Ejemplo A

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

a) 4,4-dimetil-7-acetamino-8-nitro-2H,4H-isoquinoleín-1,3-
diona

10 A 800 ml de ácido nítrico fumante se añadieron con agitación a -20°C en porciones 220 g de 4,4-dimetil-7-acetamino-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona y se agitó posteriormente durante una hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, el precipitado separado se filtró con succión, se lavó a neutralidad con agua, se secó
15 al aire y se extrajo por ebullición con isopropanol. Después de enfriar, se filtró con succión y se lavó con éter.
Rendimiento: 222 g (85% de la teoría), punto de fusión 249°C

(descomposición)

20 b) 4,4-dimetil-7-benzoilamino-8-nitro-2H,4H-isoquinoleín-
-1,3-diona

43,8 g de 4,4-dimetil-7-acetamino-8-nitro-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona se mezclaron con 200 g de xileno y 104 g de cloruro de benzoilo y se llevaron a ebullición con agitación durante 10 horas. Después de enfriar, se
25 filtró con succión y se lavó posteriormente con tolueno y éter de petróleo. Rendimiento: 36 g (68% de la teoría), punto de fusión: por encima de 270°C.

c) Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5H,7H-imidazo/4,5-h/7-
isoquinoleín-4,6-diona

30 17,6 g de 4,4-dimetil-7-benzoilamino-8-nitro-

5
10
-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona se hidrogenaron durante 8 horas a 5 atmósferas de hidrógeno a 50°C en 1200 ml de metanol en presencia de 1,5 g de Pd/C al 10%. La solución de 4,4-dimetil-7-benzoilamino-8-amino-2H,4H-isoquinoleín-1,3-diona resultante en este caso se mezcló con 300 ml de ácido clorhídrico metanólico saturado y se llevó durante 3 horas a ebullición a reflujo. El catalizador se separó por filtración, el filtrado se concentró hasta 100 ml y se mezcló con 100 ml de éter. El producto precipitado se filtró con succión y se lavó con éter.

Rendimiento: 14,8 (86,5% de la teoría),

Punto de fusión: por encima de 260°C.

Análogamente a los ejemplos precedentes se prepararon los siguientes compuestos:

15 Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-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-metilmercapto-fenil)-5H,7H-imidazo/4,5-h/isoquinoleín-4,6-diona.

20 Punto de fusión: por encima de 250°C.

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.

25 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.

Clorhidrato de 2,7,7-trimetil-5H,7H-imidazo/4,5-h/isoquinoleín-4,6-diona.

Punto de fusión: por encima de 260°C.

30 Clorhidrato de 2-etil-7,7-dimetil-5H,7H-imidazo/4,5-h/iso-

quinoleín-4,6-diona.

Punto de fusión: 206 hasta 207°C.

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

5 Punto de fusión: 251 hasta 253°C.

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

Punto de fusión: 282°C.

10 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.

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.

15 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-5-metilsulfonyl-fenil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.

Punto de fusión: por encima de 255°C.

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

20 Punto de fusión: sinteriza a partir de 210°C.

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

Punto de fusión: por encima de 250°C.

25 7,7-dimetil-2-bencil-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.

Punto de fusión: 224 hasta 225°C.

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

Punto de fusión: 241 hasta 243°C.

30 Clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-fenil)-5H,7H-imidazo

7,7-dimetil-2-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino)-etil-5H,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.

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

Punto de fusión: 226 hasta 230°C.

Ejemplo 1.

10 Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenetil-5-(2-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino)-etil-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

a) 7,7-dimetil-2-fenetil-5-(2-cloro-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

15 Preparada a temperatura ambiente a partir de 4,3 g de 7,7-dimetil-2-fenetil-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona, 2,2 g de 2-bromo-1-cloroetano y equivalente de hidruro de sodio. El producto bruto oleoso viscoso se empleó ulteriormente de forma directa.

20 Rendimiento: 5,3 g (100% de la teoría).

b) Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenetil-5-(2-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino)-etil-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.

25 2,8 g de 7,7-dimetil-2-fenetil-5-(2-cloroetil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona se calentaron con 5 ml de 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina durante 40 minutos a 150°C. Después de enfriar se recogió en éter y se extrajo varias veces con agua con débil concentración de ácido acético. La fase orgánica se concentró por evaporación, el residuo se recogió en acetona y se precipitó el di

30

clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo.

Rendimiento: 0,8 g (18,4% de la teoría),

Punto de fusión: 207 hasta 210°C (con descomposición).

Ejemplo 2

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

a) 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-fenil)-5-(3-cloro-1-propil)-
-5H,7H-imidazo λ^4 ,5-h-7isoquinoleín-4,6-diona

10 Preparada análogamente al ejemplo 1a, a par-
tir de 3,7 g de clorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-fenil)
-5H,7H-imidazo λ^4 ,5-h-7isoquinoleín-4,6-diona y 1,9 g de 1-
-bromo-3-cloropropano. El producto precipitó al mezclar la
solución de reacción con agua. Se recogió en cloruro de me-
15 tileno, se secó y después de la concentración por evapora-
ción se recristalizó en isopropanol.

Rendimiento: 3,5 g (85% de la teoría),

Punto de fusión: 154 hasta 156°C.

20 b) Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-fenil)-5- λ^3 -
-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino)-propil-7-5H,7H-imi-
dazo λ^4 ,5-h-7isoquinoleín-4,6-diona

25 3,4 g de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-fenil)-5-(3-
-cloro-1-propil)-5H,7H-imidazo λ^4 ,5-h-7isoquinoleín-4,6-dio-
na se calentaron durante 30 minutos a 140°C con 4,2 g de 2-
-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina. La mezcla de reacción se
separó por cromatografía en columna (gel de sílice, agente
eluyente: cloroformo/acetona = 19:1). El producto se reco-
gió en acetona, el diclorhidrato se precipitó con ácido clor-
hídrico etéreo y se recristalizó en isopropanol.

30 Rendimiento: 3,7 g (71,7% de la teoría),

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

Ejemplo 3

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

5 a) 7,7-dimetil-2-ciclohexil-5-(3-cloropropil)-5H,7H-imidazo-4,5-h/isoquinoleín-4,6-diona

Preparada análogamente al ejemplo 1a, a partir de 3,1 g de 7,7-dimetil-2-ciclohexil-5H,7H-imidazo 4,5-h/isoquinoleín-4,6-diona y 1,9 g de 1-bromo-3-cloro-propa-
10 no. El producto bruto se trató adicionalmente de forma directa.

b) Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-ciclohexil-5-(3-di-n-propil-amino-propil)-5H,7H-imidazo/4,5-h/isoquinoleín-4,6-diona

15 El producto bruto obtenido en a) se calentó a reflujo durante 5 horas con 15 ml de di-n-propilamina. La amina en exceso se separó por destilación en vacío, el resi-
20 duo se recogió con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se concentraron por evaporación, el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente: cloroformo/acetona = 19:1). El diclorhidrato se precipitó a partir de acetona con ácido clorhídrico. etéreo (cristalización muy lenta), se filtró con succión y se lavó con acetona/éter.

25 Rendimiento: 1,1 g (21% de la teoría, referido a 7,7-dimetil-2-ciclohexil-5H,7H-imidazo/4,5-h/isoquinoleín-4,6-diona).
Punto de fusión: 156 hasta 158°C.

Ejemplo 4

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-clorofenil)-5-2-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino)-etil/5H,7H-im-

30

imidazo/4,5-h isoquinoleín-4,6-dionaa) 7,7-dimetil-2-(4-clorofenil)-5-(2-cloroetil)-5H,7H-imidazo/4,5-h isoquinoleín-4,6-diona

Preparada análogamente al ejemplo 1a, a partir de 7,5 g de 7,7-dimetil-2-(4-clorofenil)-5H,7H-imidazo/4,5-h isoquinoleín-4,6-diona y 6,9 g de 1-bromo-2-cloroetano.

Rendimiento: 4,2 g (50,7% de la teoría),

Punto de fusión: 176 hasta 177°C.

10 b) Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-clorofenil)-5-[2-(N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino)-etil]-5H,7H-imidazo/4,5-h isoquinoleín-4,6-diona

15 1,5 g de 7,7-dimetil-2-(4-clorofenil)-5-(2-cloroetil)-5H,7H-imidazo/4,5-h isoquinoleín-4,6-diona se calentaron a 150°C durante 3 horas con 1,7 g de N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amina. Después de enfriar, la mezcla de reacción se recogió en cloroformo, se lavó con agua, la fase en cloroformo se concentró por evaporación y el residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente: cloroformo/acetona = 19:1). El diclorhidrato se precipitó a partir de acetona con ácido clorhídrico etéreo y se recristalizó en cloruro de metileno/acetona.

Rendimiento: 0,8 g (35% de la teoría),

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

Ejemplo 5

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

30 2,1 g de 7,7-dimetil-2-(4-clorofenil)-5-(2-cloroetil)-5H,7H-

5 Imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona se calentaron a 130°C con 10 ml de N-metilpiperazina durante 2 horas. La N-metilpiperazina en exceso se separó por destilación en vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (agente eluyente: cloroformo/acetona = 19:1). El triclorhidrato se precipitó a partir de acetona con ácido clorhídrico etéreo y se recristalizó en etanol.

Rendimiento: 1 g (34,7% de la teoría),

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

10

Ejemplo 6

Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)-5-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino)-etil-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona

15

Preparado análogamente al ejemplo 1b, a partir de 1 g de 7,7-dimetil-2-(4-metoxifenil)-5-(2-cloroetil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona y 3 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina.

Rendimiento: 0,3 g (19,5% de la teoría),

Punto de fusión: 210 hasta 212°C (en isopropanol).

20

Análogamente a los ejemplos precedentes se prepararon los siguientes compuestos:

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

Punto de fusión: por encima de 250°C.

25

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-(3-dietilamino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.

30

Punto de fusión: 207 hasta 209°C.

- Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(2-dietilamino-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.
Punto de fusión: por encima de 250°C.
- 5 Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-bencil-5-(2-morfolino-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.
Punto de fusión: 243 hasta 246°C.
- 10 Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-(3-piperidino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.
Punto de fusión: 234 hasta 238°C (sinteriza a partir de 227°C).
- Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-bencil-5-(3-dietilamino-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-(3-dietilamino-propil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.
Punto de fusión: 206 hasta 208°C.
- 20 Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(2-metoxi-4-metilmercapto-fenil)-5-(2-dietilamino-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.
Punto de fusión: 235 hasta 238°C.
- Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-feniletíl-5-(2-metilamino-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.
Punto de fusión: 181 hasta 184°C.
- 25 Diclorhidrato de 7,7-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-5-(2-metilamino-etil)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.
Punto de fusión: por encima de 260°C.
- 30 Triclorhidrato de 7,7-dimetil-2-fenil-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.

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

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

Punto de fusión: 234 hasta 237°C.

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

Punto de fusión: 261 hasta 263°C.

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

10 Punto de fusión: 234 hasta 235°C.

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).

15 Difumarato de 2,7,7-trimetil-5-[3-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino)-propil]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isoquinoleín-4,6-diona.

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

20

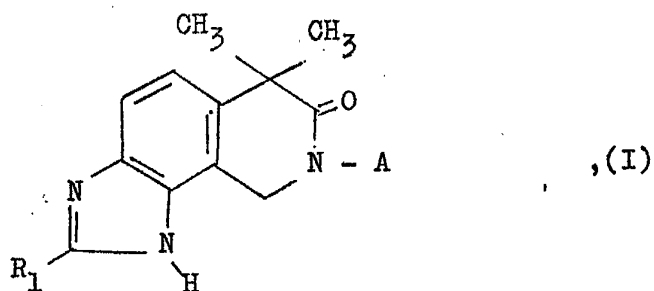
25

30

REIVINDICACIONES

5 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:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas imidazo-isoquinoleín-dionas de la fórmula general



15 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 grupo de la fórmula

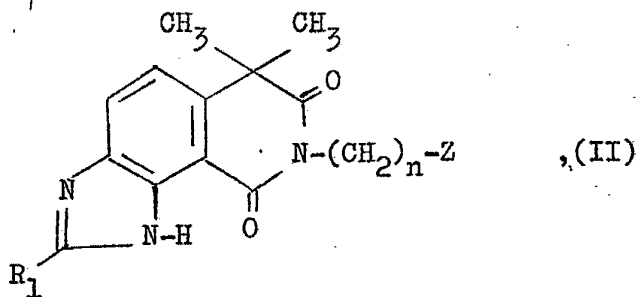
20

25 $-(CH_2)_n - N \begin{matrix} \diagup R_2 \\ \diagdown R_3 \end{matrix}$,

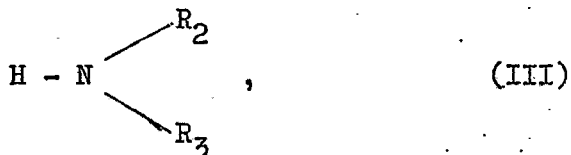
en donde R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R_3 representa un grupo alcoholo inferior eventualmente sustituido con un grupo dimetoxifenilo, o R_2 y R_3 juntamente con el átomo de nitrógeno situado entremedias representan un grupo piperidino, morfolino o piperazi-

30

no, 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 fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos, que se caracteriza porque una isoquinoleín-diona de la fórmula general



15 en la que R_1 y n están definidos tal como al principio y Z representa un grupo sobrante activo tal como un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo sulfonilo tal como el grupo para-toluenosulfonilo, se hace reaccionar con una amina de la fórmula general.



25 en la que R_2 y R_3 están definidos como al principio, y, si se desea, un compuesto, obtenido según la invención, de la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo fenilo, que está sustituido con un grupo metilmercapto y/o metilsulfinilo, se transforma por medio de oxidación en un correspondiente compuesto de metilsulfinilo o de metilsulfonylo de la fórmula general I, y/o un compuesto obtenido de

30

la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo fe-
nilo, que está sustituido con un grupo benciloxi, por me-
dio de desbencilación se transforma en un correspondiente
compuesto hidroxílico de la fórmula general I, y/o un com-
5 puesto obtenido de la fórmula general I se transforma en
una 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 un
10 disolvente y a temperaturas comprendidas entre 50 y 200°C,
pero preferentemente a la temperatura de ebullición de la
mezcla de reacción, por ejemplo a 100 hasta 160°C.

3ª.- Procedimiento según las reivindicacio-
nes 1ª y 2ª, que se caracteriza porque la reacción se rea-
15 liza en presencia de una base inorgánica o de una base or-
gánica terciaria, pudiendo servir esta última al mismo tiem-
po como disolvente.

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

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

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

Madrid, 20. DIC. 1978

P. A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.