

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Duplicado

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

ES (11) (21) (22)

NUMERO	469.999
FECHA DE PRESENTACION	18 MAYO 1978

(10) A1

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
CI-1739	18 Mayo 1977	Hungría

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/AG1K	- - -

(24) TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparar nuevos derivados de 5,6-dihidroimidazo(5,1-a)isoquinolina"

(71) SOLICITANTE (ES)

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1-5 Tó utca, Budapest IV, Hungría

(72) INVENTOR (ES)

Kálmán Harsányi, Mátyás Szentiványi, Judith Varga, de soltera Szeregi, György Leszkovszky y Csaba Vértési

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

22656-77/KY/Vné
EX-HU-III

UNE A-4 MOD. 3108

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

POOR QUALITY

469.999

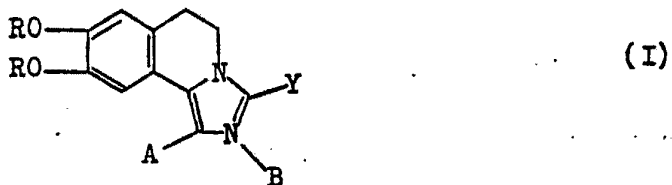
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domi-
ciliada en 1-5 Tó utca, Budapest IV, Hungría, por "Procedi-
miento de preparar nuevos derivados de 5,6-dihidroimidazo-
zo(5,1-a)isoquinolina", con prioridad de la solicitud húnga-
ra CI-1739 de fecha 18 Mayo 1977. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a un procedimien-
to de preparar nuevos derivados de 5,6-dihidroimidazo(5,1-a)
isoquinolina, de la fórmula general - - - - -



y sus sales formadas con bases y ácidos. - - - - -

En la fórmula I - - - - -

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,

A significa nitrilo o carbamóilo, - - - - -

B significa un solo par de electrones u oxígeno, - - - - -

5. Y es hidrógeno, alquilo C₁₋₅, fenilo, hidroxifenilo, aminofenilo, furilo (en su caso, substituido), alcoxifenilo, halogenofenilo, alquilo (en su caso substituido por fenilo, conteniendo 2-4 átomos de carbono) o, si B no es oxígeno, Y significa hidroxilo. - - - - -

10. Si B representa un solo par de electrones, este par de electrones no puede estar orientado inambiguamente en el átomo de nitrógeno. Si Y significa hidroxilo, resulta una tautomería ceto-enol en la que en una estructura límite el hidroxilo que se halla en el lugar de Y se convierte en un grupo oxo fijado al anillo por un doble enlace con una disposición simultánea del doble enlace en el anillo (estructura lactama). - - - - -

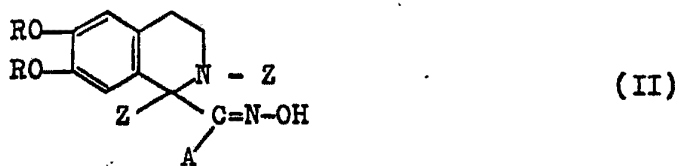
15. Otro objetivo de la invención es la preparación de las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula general I, formadas por ejemplo con ácidos inorgánicos y, en el caso de Y = hidroxilo, con bases. - - - - -

20. Los compuestos de la fórmula general I y sus sales poseen una valiosa actividad farmacológica. Los compuestos presentan una actividad broncolítica selectiva sin afectar

5. el miocardio. La actividad, sobre el músculo bronquial, de los compuestos de la fórmula general I en la que R es metilo, A es ciano, B es un solo par de electrones e Y es hidroxilo, es varios órdenes de magnitud más fuerte que sobre el miocardio. - - - - -

Los compuestos de la fórmula general I se preparan, según la invención: - - - - -

haciendo reaccionar compuestos isonitroso de la fórmula general II - - - - -



10. en la cual R e Y son como se ha definido anteriormente y cada una de las dos Z significa hidrógeno u otro enlace carbono nitrógeno, con un aldehído de la fórmula general III - -



en la cual Y es como se ha definido anteriormente - - - - -

15. a lo que sigue(n), en su caso, la(s) siguiente(s) etapa(s) opcional(es): - - - - -

para la preparación de los compuestos de la fórmula general I en la cual B significa un solo par de electrones, reduc-

ción de un compuesto de la fórmula general I en que B es oxígeno, - - - - -

5. para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, en la cual B es oxígeno, oxidación de un compuesto de la fórmula general I, en la cual B es un solo par de electrones, - - - - -

10. para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, en la cual A es un grupo carbamilo, hidratación de un compuesto de la fórmula general I, en la cual A es un grupo nitrilo, - - - - -

15. para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, en la cual A es nitrilo, deshidratación de un compuesto de la fórmula general I, en la cual A es carbamilo, sometiendo, si se desea, los compuestos de la fórmula general I que contiene alquilo C₁₋₄ en el lugar de R a escisión por éter y/o formación de sales y liberando los compuestos de la fórmula general I de sus sales. - - - - -

20. Los compuestos de la fórmula general II utilizados como materias primas en el procedimiento de la invención son conocidos (Liebig's Ann. Chem., 1606 [1973]) o pueden prepararse por métodos conocidos en sí. - - - - -

Utilizando como materias primas, en el método, los compuestos de la fórmula general II en la cual las dos Z

- significan un segundo enlace carbono-nitrógeno y utilizando formaldehído como compuesto de la fórmula general III, se obtienen compuestos de la fórmula general I que contienen hidroxilo en el lugar de Y. Si no es formaldehído lo que se utiliza como compuesto de la fórmula general III, se obtienen entonces los compuestos de la fórmula general I que tienen oxígeno en el lugar de B. La reacción de los compuestos de las fórmulas generales II y III se realiza en presencia de un catalizador ácido. El ácido puede emplearse en una cantidad equivalente o en exceso. La reacción puede realizarse preferentemente en presencia de un disolvente. Como disolvente pueden utilizarse por ejemplo agua, alcoholes C_{1-4} o una mezcla de agua y de dichos alcoholes, etc. Entre otros hidrocarburos pueden utilizarse también disolventes orgánicos halogenados, ésteres, cetonas y amidas de ácido. La reacción se realiza en general en el punto de ebullición de la mezcla de reacción y preferentemente a 70-120°C. El producto de la reacción se separa preferentemente por filtración y, si se desea e Y no es hidroxilo, pueden eliminarse las trazas del compuesto de la fórmula general II por lavado de la mezcla con disolución de carbonato sódico. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- El método puede realizarse de forma particularmente ventajosa sin aislamiento del compuesto de la fórmula general II obtenido por isonitración, pero haciéndolo reaccionar con el compuesto aldehído de la fórmula general III en el medio de reacción ácido utilizado. - - - - -
- 25.

La reducción puede realizarse preferentemente con ditionito, utilizando dimetilformamida acuosa como medio de reacción. La reducción puede también realizarse con hidrógeno catalíticamente activado. - - - - -

5. Puede utilizarse preferentemente peróxido de hidrógeno en una disolución alcalina como agente oxidante. - - -

La hidratación del grupo nitrilo puede realizarse preferentemente por medio de un tratamiento con ácido sulfúrico concentrado, ácido polifosfórico o álcali. - - - - -

10. Los compuestos de la fórmula general I que contienen un grupo carbamilo en el lugar de A pueden convertirse en compuestos de la fórmula general I que contienen nitrilo en el lugar de A por medio de la extracción de agua de la mezcla de reacción con fosforoxiclورو o cloruro de tionilo. - - - - -

15. La expresión "grupo alquilo" significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada C₁₋₅. Los grupos alquilo preferidos son los grupos alquilo C₁₋₁₂ de cadena recta o ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo y diferentes grupos butilo. Los grupos fenilo pueden contener de 6 a 12 átomos de carbono y pueden estar substituidos o ser insubstituidos. Son representantes preferibles los grupos fenilo opcionalmente substituidos y particularmente el grupo fenilo insubstituido. Los grupos fenilo pueden estar substi-

20.

tuidos por alquilo, nitro, amino, hidroxí, alcoxi o halógeno. - - - - -

5. El grupo "alqueno arilsubstituido" puede ser representado preferentemente por alqueno C₂₋₄ substituido por fenilo. - - - - -

Los grupos furilo substituidos pueden estar substituidos por nitro, alquilo, amino o hidroxí. - - - - -

10. Las reacciones según la invención se realizan en general a presión atmosférica pero, opcionalmente, pueden realizarse también a presión inferior o superior. - - - - -

15. La preparación de las sales de los compuestos de la fórmula general I, la liberación de los compuestos de la fórmula general I a partir de sus sales y la escisión con éter de los grupos OR- en grupos OH pueden realizarse por métodos conocidos en sí. - - - - -

20. Los compuestos preparados según la presente invención poseen un alto efecto broncodilatador y por lo tanto los compuestos pueden utilizarse como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas antiasmáticas. Un representante típico de los compuestos de la fórmula general I es la 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-2H-imidazo(5,1-a)isoquinolin-3-ona, tal como se prepara según el Ejemplo 12. Dicho compuesto ya relaja la cadena de la tráquea de cobaya a una

5. concentración de 0,1-0,5 $\mu\text{g/ml}$. Este efecto no es inhibido por el Inderal $\text{[1-isopropilamino-3-(1-naftiloxi)-propanol-2]}$. En las preparaciones de músculo cardíaco, tales como músculo papilar de gato, el compuesto provoca una actividad inotrópica positiva a una concentración de sólo 50 $\mu\text{g/ml}$. Así, el cociente de dividir la concentración que actúa sobre el corazón por la concentración que actúa sobre la respiración es de unos 100-500. - - - - -

10. Esto significa que la actividad de los compuestos preparados según la invención sobre la respiración es de 100-500 veces más fuerte que su actividad sobre el miocardio. Por medio del uso de las mismas condiciones puede compararse el cociente de la concentración de acción sobre el corazón por la concentración que actúa sobre la respiración

15. de una preparación conocida con el cociente de los compuestos de la presente invención y por lo tanto puede compararse objetivamente la selectividad de los compuestos preparados según la presente invención. El ensayo se realizó con

20. Terbutalin $\text{[2-terc-butilamino-1-(3,5-dihidroxifenil)-etanol]}$ y el cociente ascendió a 10-50, calculado a partir de la concentración que actúa sobre la respiración = 0,05 $\mu\text{g/ml}$ y de la concentración que actúa sobre el corazón = 0,1 - 0,5 $\mu\text{g/ml}$. - - - - -

25. Este valor es de un orden de magnitud menor que el valor obtenido con el compuesto preparado según la presente invención. Así el compuesto preparado según la presente in-

- vención es de un orden de magnitud más selectivo que el conocido Terbutalin. Esto es muy importante puesto que la actividad del Terbutalin sobre el corazón es 1000 veces inferior que la del Isoprenalin \overline{DL} -1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol (J. Phar. Pharmacol., 26, 999 [1974]).
5. La actividad del compuesto obtenido según la invención sobre el músculo papilar es de unas 5.000-50.000 veces inferior que la del Isoprenalin. En el íleo y en el fundus gástrico de la cobaya sólo es activo a grandes dosis. La baja toxicidad de los compuestos preparados según la presente invención es también favorable y corresponde a 82 mg/peso corporal en una solución salina fisiológica. - - - - -
- 10.

Otros detalles de la invención pueden hallarse en los siguientes Ejemplos no limitativos. - - - - -

15. Ejemplo 1

- Se calientan 2,61 g (10 mmoles) de 1-(isonitrosocianometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en un baño de agua en la mezcla de 18 ml de disolución de formaldehído al 37% y 18 ml de etanol al 96%. Después de unos 15 minutos la mezcla de reacción se hace homogénea después de lo cual precipita un producto sólido al cabo de unas 2 a 3 horas. La mezcla de reacción se enfría después de una ebullición de 5 horas y se filtra. Se obtienen 2,05 g de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoximidazo(5,1-a)isoquinolina a 218-220°C. El producto puede, si se desea, recristalizarse a
- 20.
- 25.

partir de butanol-acetonitrilo, piridina, dicloroetano o dimetilformamida y es insoluble en ácidos acuosos y también en bases. El peso molecular del producto es de 255 determinado por espectroscopia de masas. - - - - -

5.

Análisis:

calculado:	C 65,86%	H 5,13%	N 16,46%
hallado :	C 65,75%	H 5,05%	N 16,26%.

Ejemplo 2

10. Se suspenden 0,70 g (2,5 mmoles) de monohidrócloro de 1-(aminocianometileno)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 0,16 g de urea en 5 ml de metanol y la mezcla se calienta bajo agitación magnética hasta la ebullición y se añaden 0,5 ml (0,43 g) de etiléster de ácido ortofórmico. Después de la ebullición durante 5 minutos la disolución que
15. contiene la precipitación se enfría a -10°C y se filtra. Se obtiene 0,576 g de un producto idéntico al producto del Ejemplo 1, punto de fusión: 215-217°C. Después de recristalización a partir de butanol el punto de fusión resulta idéntico al punto de fusión del producto del Ejemplo 1. - - - - -

20.

Ejemplo 3

Se calientan 2,61 g (10 mmoles) de 1-(isonitrosocianometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina durante 6 horas en 60 ml de etanol acuoso al 50% con 3 ml de benzaldehído. El benzaldehído en exceso se elimina entonces

5. por destilación al vapor. Se obtiene un producto bruto que pesa 2,96 g, que puede filtrarse y que funde a una gama de temperaturas de 170 a 190°C y, después de la recristalización a partir de acetonitrilo, se obtienen 1,6 g de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-fenilimidazo(5,1-a)isoquinolina de un punto de fusión de 226°C. - - - - -

Análisis:

calculado:	C 72,49%	H 5,17%	N 12,68%
hallado :	C 72,42%	H 5,12%	N 12,64%.

10.

Ejemplo 4

15. Se calientan 13,05 g (50 mmoles) de 1-(isonitrosocianometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 10 ml de ácido salicílico durante 6 horas en 180 ml de etanol acuoso al 50%. La mezcla de reacción permanece heterogénea durante todo el tiempo de la reacción. Después de la filtración de la mezcla de reacción se obtienen 15,84 g de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-(2-hidroxifenil)-imidazo(5,1-a)isoquinolina; después de recristalización a partir de nitrometano el producto funde a 260°C. - - - - -

20.

Análisis:

calculado:	C 69,16%	H 4,93%	N 12,10%
hallado :	C 69,21%	H 4,78%	N 11,96%.

Ejemplo 5

Se calientan 7,65 g (30 mmoles) de 1-ciano-5,6-dihi

dro-8,9-dimetoxiimidazo(5,1-a)isoquinolina en una mezcla de 76 ml de disolución acuosa de hidróxido sódico al 10% y 200 ml de etanol al 96% durante 5 horas. Entonces el alcohol se elimina por destilación, después de lo cual los 7,92 g obtenidos de 5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-1-carbamoilimidazo(5,1-a)-isoquinolina precipitan en cristales. Punto de fusión: 250-252°C. Después de recristalización a partir de etanol acuoso al 50% se obtienen 7,06 g del producto, de igual punto de fusión. - - - - -

5.

10.

Análisis:

calculado:	C 61,52%	H 5,53%	N 15,37%
hallado :	C 61,49%	H 5,36%	N 15,29%.

Se disuelven 3,0 g de la anterior base en 50 ml de disolución 2N de ácido clorhídrico. Al refrigerar la disolución en ácido clorhídrico precipitan 3,11 g de sal hidrocloreuro; el punto de fusión bajo formación de espuma es de 280°C (bajo descomposición). - - - - -

15.

Análisis:

calculado:	C 54,28%	H 5,20%	N 13,57%	Cl 11,44%
hallado :	C 54,24%	H 5,06%	N 13,50%	Cl 11,67%.

20.

El dihidrato de sulfato neutro de 5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-1-carbamoilimidazol(5,1-a)isoquinolina ($C_{28}H_{36}H_6O_{12}S$) puede prepararse de manera similar con disolución 2N de ácido sulfúrico. El punto de fusión bajo formación de espuma es de 215°C. - - - - -

25.

Análisis:

calculado:	C 49,40%	H 5,33%	N 12,34%
hallado :	C 49,58%	H 5,06%	N 12,28%.

Ejemplo 6

5. Se calientan 2,73 g (10 mmoles) de 5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-1-carbamoilimidazo(5,1-a)isoquinolina bajo agitación con 14,5 ml de fosforoxicloruro. El exceso del fosforoxicloruro se separa por destilación y el residuo se vierte sobre hielo. El producto, que es 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo(5,1-a)isoquinolina, se separa por filtración, teniendo todas las constantes físicas idénticas a las constantes del producto preparado según los Ejemplos 1 y 2. - -

Ejemplo 7

15. Se calientan 5,1 g (20 mmoles) de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo(5,1-a)isoquinolina y 20,0 g de hidrocloreuro de piridina bajo agitación a 200°C durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría entonces y se añaden 100 ml de agua. Se separan 4,25 g de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dihidroimidazo(5,1-a)isoquinolina. Después de recristalización a partir de ácido acético glacial se obtienen
20. 3,35 g de producto puro; punto de fusión: 327-330°C. - - - -

Análisis:

calculado:	C 63,43%	H 3,99%	N 18,50%
hallado :	C 63,21%	H 4,11%	N 18,25%.

Ejemplo 8

5. Se añaden 1,14 g (5 mmoles) de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dihidroxiimidazo(5,1-a)isoquinolina a 3 ml de ácido sulfúrico concentrado, a porciones y bajo agitación, después de lo cual la mezcla se deja reposar en una nevera durante la noche. Se añaden entonces 30 g de hielo triturado y la precipitación formada se filtra. Se obtienen entonces 1,70 g de hidrosulfato de 5,6-dihidro-8,9-dihidroxi-1-carbamoilimidazo(5,1-a)isoquinolina ($C_{24}H_{24}N_6O_{10}S$), que pueden re-
10. cristalizarse fácilmente a partir de agua. - - - - -

Análisis:

calculado:	C 48,97%	H 4,11%	N 14,28%
hallado :	C 48,74%	H 4,40%	N 14,20%.

Ejemplo 9

15. Se calientan 2,61 g (10 mmoles) de 1-(isonitrosocianometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina durante 6 horas en 36 ml de etanol al 50%, bajo adición de 2 ml de aldehído butírico. La substancia se disuelve gradualmente. Acabada la reacción, la mezcla de reacción se trata
20. con carbón vegetal y se filtra. Precipitan del filtrado 2,75 g de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-propilimidazo (5,1-a)-isoquinolina de un punto de fusión: 135-140°C. - - -

Ejemplo 10

Se calienta 0,87 g (2,5 mmoles) de 1-ciano-5,6-dih

5. dro-8,9-dimetoxi-3-(2-hidroxifenil)-imidazo(5,1-a)isoquinoli-
na durante 5 horas bajo reflujo con una mezcla de 10 ml de
disolución de hidróxido sódico al 10% y 20 ml de etanol al
96%. El alcohol se separa por destilación y la disolución
acuosa se neutraliza con disolución de ácido clorhídrico 1N
hasta pH = 6,5. Se obtiene 0,91 g de 5,6-dihidro-8,9-dimeto-
xi-3-(2-hidroxifenil)-1-carbamoilimidazo(5,1-a)isoquinolina,
punto de fusión: 245-247°C. Después de recristalización a
partir de etanol acuoso al 50% se obtiene producto puro. - -

10. Análisis:

calculado:	C 65,76%	H 5,24%	N 11,50%
hallado :	C 65,95%	H 5,06%	N 11,56%.

Ejemplo 11

15. Se calientan 1,1 g (3,33 mmoles) de 1-ciano-5,6-
dihidro-8,9-dimetoxi-3-fenilimidazo(5,1-a)isoquinolina du-
rante 8 horas con una mezcla de 10 ml de disolución de hi-
dróxido sódico al 10% y 20 ml de etanol al 96%. La mezcla no
se hace homogénea ni al final del tiempo de reacción. El al-
cohol se separa por destilación. Se obtiene 0,90 g de un re-
siduo que funde entre 223 y 235°C y que puede recristalizar-
se a partir de acetonitrilo o de etanol al 50%. Se obtiene
0,71 g de 5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-fenil-1-carbamoilimida-
zo(5,1-a)isoquinolina pura. Punto de fusión: 229-230°C. - -

20. Análisis:

25. calculado:	C 68,76%	H 5,48%	N 12,03%
hallado :	C 68,92%	H 5,27%	N 11,87%.

Ejemplo 12

Se calientan 77,7 g (0,3 mmol) de 1-(nitrosocianometil-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina) durante 2 horas bajo agitación en una mezcla de 450 ml de agua, 240 ml de ácido clorhídrico 1N y 90 ml de disolución de formaldehído al 37%. La disolución se hace incolora y se forma una precipitación casi blanca. Se separan 81,55 g de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-2H-imidazo(5,1-a)isoquinolina-3-ona de la mezcla de reacción, punto de fusión 310-315°C. El producto puede recristalizarse a partir de cinco veces su cantidad de dimetilformamida. Se forma una sal sódica de disolución de hidróxido sódico 1N, al disolver, después de lo cual se obtiene una disolución transparente. P.f.: 320-325°C. - - -

Análisis:

15.	calculado:	C 61,98%	H 4,83%	N 15,49%
	hallado :	C 61,77%	H 4,78%	N 15,31%.

La preparación de la sal sódica se realiza preferentemente disolviendo el producto en una disolución 2N de hidróxido sódico mientras está caliente. Con la refrigeración cristaliza la sal sódica. El producto se recristaliza a partir de etanol al 96% con un buen rendimiento. Solubilidad: 35 ml/g. La sal sódica es fácilmente soluble en agua. -

Los ensayos farmacológicos se realizaron con esta substancia sobre cadena de tráquea de cobaya y sobre músculo papilar de gato. - - - - -

Ejemplo 13

5. Se calientan 2,59 g (10 mmoles) de 1-(isonitroso-
cianometil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina durante 3
horas en una mezcla de 18 ml de disolución de formaldehído
al 37% y 18 ml de etanol al 96%. Después de 2 horas se sepa
ra un producto cristalino. La mezcla de reacción se filtra.
Se obtienen 2,6 g de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-2H-im
dazo(5,1-a)isoquinolina-3-ona, punto de fusión 320-325°C. El
producto se recrystaliza a partir de 15 ml de dimetilformami
da. - - - - -

10.

El anterior producto no se forma cuando se utiliza
un medio alcalino. - - - - -

Ejemplo 14

15. Se suspenden 2,3 g (10 mmoles) de 1-(cianometile-
no)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en una mez-
cla de 11 ml de ácido clorhídrico 1N y 10 ml de agua, des-
pués de lo cual la mezcla de reacción se enfría a 0-5°C y ba
jo constante agitación se le añade gota a gota 0,70 g de ni-
trito sódico en 6 ml de agua. La adición gota a gota se pro-
sigue durante más de media hora. La disolución que contiene
20. precipitado violeta se agita durante otras 2 horas, se aña-
den 3 ml de disolución de formaldehído al 37% y la mezcla se
calienta bajo reflujo y agitación después de calentamiento
lento. El color de la disolución es desvanecido y se separa

de la disolución un precipitado de color beige. Después de filtrar la mezcla de reacción se obtienen 2,8 g de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-2H-imidazo(5,1-a)isoquinolina-3-ona, después de recristalización a partir de 15 ml de dimetilformamida, punto de fusión 320-325°C. - - - - -

El producto recristalizado asciende a 2,4 g. - - -

Ejemplo 15

Se calientan 12,95 g (50 mmoles) de 1-(isonitrosocianometil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina durante 4 horas en una mezcla de 40 ml de disolución de ácido clorhídrico 1N y 100 ml de agua con 10 ml de aldehído salicílico. La disolución que contiene el precipitado se filtra y la disolución se lava con 3 x 15 ml de etanol absoluto. Se obtienen 12,97 g de óxido de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-(4-hidroxifenil)-imidazo(5,1-a)isoquinolina-2. Punto de fusión: 270-273°C. Después de recristalización del producto a partir de 380 ml de nitrometano se obtienen 11,90 g de un producto de pureza analítica. Pueden obtenerse otros 3,23 g de producto a partir de las aguas madres, que tienen la misma pureza que la primera cosecha. - - - - -

Análisis:

calculado:	C 66,12%	H 4,72%	N 11,57%
hallado :	C 66,40%	H 4,92%	N 11,35%.

Ejemplo 16

Se hacen reaccionar 12,95 g (50 mmoles) de 1-(iso-

5. nitrosocianometil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina con 10 ml de benzaldehído como se describe en el Ejemplo 15. Se obtienen 12,06 g de óxido de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-fenilimidazo(5,1-a)isoquinolina-2 bruto, punto de fusión 268-270°C. Se obtienen 10,41 g del producto puro después de recristalización a partir de nitrometano. Se obtienen otros 2 g de producto a partir de las aguas madres. - -

Análisis:

calculado:	C 69,19%	H 4,93%	N 12,09%
10. hallado :	C 69,45%	H 5,14%	N 12,31%.

Ejemplo 17

15. Se hacen reaccionar 5,18 g (20 mmoles) de 1-(isonitrosocianometil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina con 4,0 ml de aldehído butírico, como se describe en el Ejemplo 15. Se forma una disolución transparente oscura que se decolora con carbón vegetal, se filtra y se utilizan 30 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado para precipitar del filtrado el óxido de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-propilimidazo(5,1-a)isoquinolina-2 bruto. Se obtienen 4,54 g de producto bruto que se recristaliza a partir de etanol absoluto. Se obtienen 4,02 g del producto puro. Punto de fusión: 208°C. -

20.

Ejemplo 18

Se hacen reaccionar 7,77 g (30 mmoles) de 1-(isonitrosocianometil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina con

- 6,44 g (40 mmoles) de anisaldehído como se ha descrito en el Ejemplo 15. Después de filtrar la mezcla de reacción el producto bruto contiene una cantidad importante de derivado iso nitroso. Esta substancia puede eliminarse de la mezcla por calentamiento del producto bruto con disolución de carbonato sódico al 10%. El producto purificado pesa 2,47 g y corresponde a óxido de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-(4-metoxifenil)imidazo(5,1-a)isoquinolina-2. - - - - -
- 5.

Ejemplo 19

10. Se suspenden 1,74 g (5 mmoles) de óxido de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-fenilimidazo(5,1-a)isoquinolina-2 en 35 ml de dimetilformamida y se añaden 1,85 g de ditionito sódico disueltos en 10 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta bajo agitación en un baño de agua hirviente. Después del calentamiento de la mezcla de reacción durante 6 horas la mezcla se filtra. Precipitan del filtrado 1,47 g de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-fenilimidazo(5,1-a)isoquinolina.
- 15.

Ejemplo 20

20. Se calientan 2,59 g (0,1 mmol) de 1-(isonitrosocianometil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina y 2,65 g de o-nitrocinnamaldehído durante 4 horas en una mezcla de 8 ml de ácido clorhídrico 1N y 20 ml de agua. Se separan por filtración 3,71 g de óxido de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-(beta-o-nitroestiril)-imidazo(5,1-a)isoquinolina-2. Des-

pués de recristalización a partir de 50 ml de dimetilformamida se obtiene un producto puro que pesa 1,74 g. - - - - -

Análisis:

	calculado:	C 63,15%	H 4,34%	N 13,39%
5.	hallado :	C 62,89%	H 4,19%	N 13,20%.

Ejemplo 21

10. Se calientan 5,18 g (0,02 mmol) de 1-(isonitrosocianometil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina durante 2 horas con 4,5 g (0,06 mmol) de ácido glioxálico en 40 ml de agua bajo agitación. Se obtienen 5,0 g de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-2H-imidazo(5,1-a)isoquinolina-3-ona, producto que es en todos aspectos idéntico al producto preparado con formaldehído según los Ejemplos 12, 13 y 14. - - - - -

Ejemplo 22

15. Se mezclan 5,18 g de 1-(isonitrosocianometil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina con 20 ml de aldehído acético acuoso al 20% y se añaden 16 ml de ácido clorhídrico 1N y 20 ml de agua. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 4 horas. Se obtienen 4,04 g de óxido de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-metilimidazo(5,1-a)isoquinolina, punto de fusión: 192°C; después de recristalización a partir de acetoni-
20. trilo el punto de fusión es de 204°C. - - - - -

Análisis:

	calculado:	C 63,15%	H 5,3%	N 14,73%
25.	hallado :	C 63,20%	H 5,6%	N 14,84%.

Ejemplo 23

5. Se calientan 2,65 g de 1-(isonitrosocianometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con 10 ml de aldehído acético acuoso al 20% bajo adición de alcohol durante 2 horas. Se obtiene 1,0 g de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-metilimidazo(5,1-a)isoquinolina; después de recristalización a partir de isopropanol el producto funde a 204°C. -

Análisis:

	calculado:	C 66,89%	H 5,62%	N 15,60%
10.	hallado :	C 66,84%	H 5,57%	N 15,60%.

Ejemplo 24

15. Se hacen reaccionar 2,59 g (0,01 mol) de 1-(isonitrosocianometil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina con 1,5 ml de o-clorobenzaldehído en ácido clorhídrico acuoso, bajo calentamiento. El producto se separa por filtración y cristalización alcohólica. Se obtiene 0,68 g de óxido de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-(o-clorofenil)-imidazo(5,1-a)isoquinolina-2, que funde a 260°C. - - - - -

Análisis:

20.	calculado:	C 62,91%	H 4,22%	N 11,01%	Cl 9,29%
	hallado :	C 63,10%	H 4,37%	N 11,21%	Cl 9,32%.

Ejemplo 25

Se calientan 5,18 g (0,02 mol) de 1-(isonitrosocia

5. nometil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina durante 4 horas con 4,23 g de nitrofurfural en un medio acuoso de ácido clorhídrico. Se separan por filtración 6,44 g del producto bruto. Después de recristalización a partir de dimetilformamida se obtiene óxido de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-(5-nitro-2-furil)-imidazo(5,1-a)isoquinolina puro de un punto de fusión: 259°C. - - - - -

Análisis:

calculado:	C 56,55%	H 3,69%	N 14,65%
10. hallado :	C 56,78%	H 3,83%	N 14,80%.

Ejemplo 26

15. Se hacen reaccionar 5,18 g de 1-(isonitrosocianometil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina y 4,5 g de p-dimetilaminobenzaldehído en ácido clorhídrico acuoso a temperatura de ebullición y se aislan 8,26 g de producto bruto. El compuesto isonitroso de partida se eliminó de la mezcla de reacción por ebullición del mismo con disolución acuosa de carbonato sódico. Se preparan así 3,4 g de óxido de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-(4-dimetilaminofenil)-imidazo
20. (5,1-a)isoquinolina-2 casi puro. El sólido se recristaliza a partir de nitrometano. Punto de fusión: 263°C. - - - - -

Análisis:

calculado:	C 67,68%	H 5,68%	N 14,35%
25. hallado :	C 67,92%	H 5,87%	N 14,10%.

Ejemplo 27

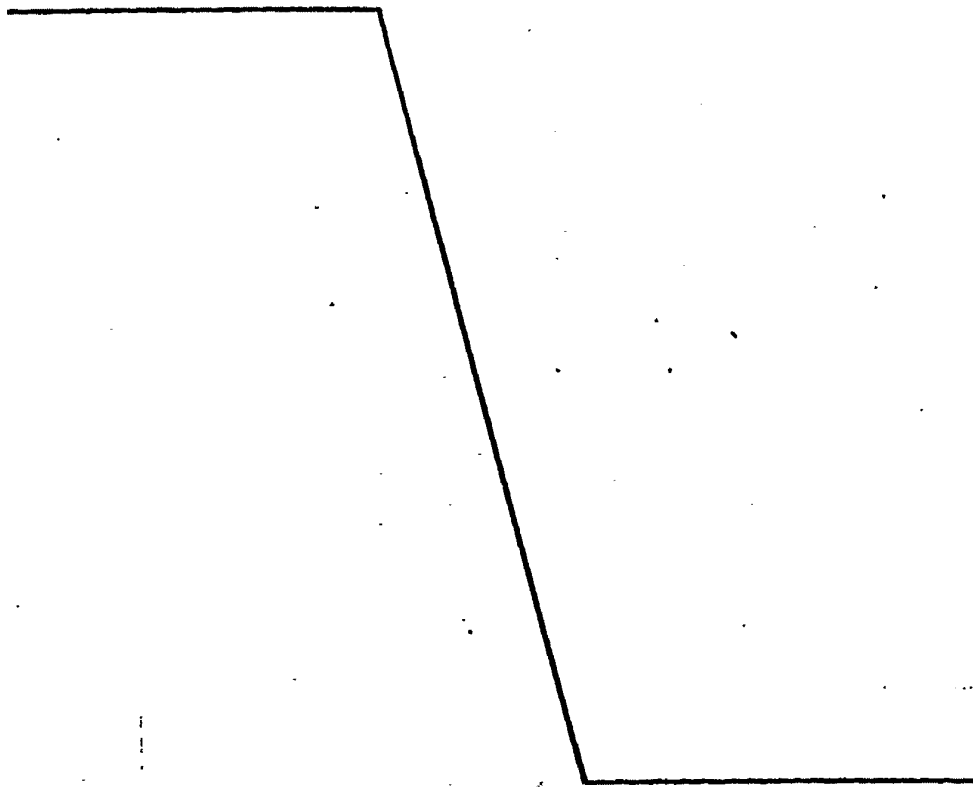
Se hace reaccionar 1-(isonitrosocianometil)-3,4-dihidro-

dro-6,7-dimetoxiisoquinolina con un cinnamaldehído en un medio acuoso de ácido clorhídrico; el producto de reacción es óxido de 1-ciano-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-3-(beta-fenilestiril)-imidazo(5,1-a)isoquinolina-2 que puede cristalizarse a partir de ácido acético y que funde a 290°C. - - - - -

Análisis:

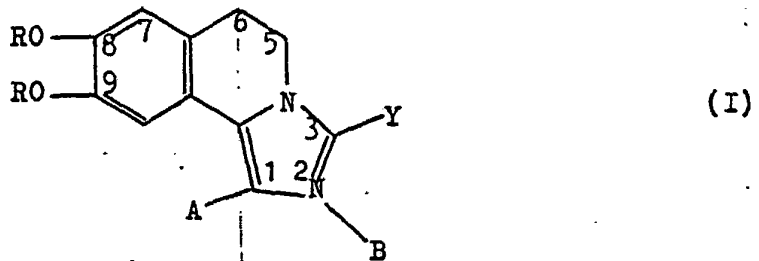
calculado:	C 70,76%	H 5,13%	N 11,25%
hallado :	C 70,52%	H 5,18%	N 11,45%.

10. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparar nuevos derivados de 5,6-dihidroimidazo(5,1-a)isoquinolina, de la fórmula general (I) -----



5. en la cual -----

R representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, -----

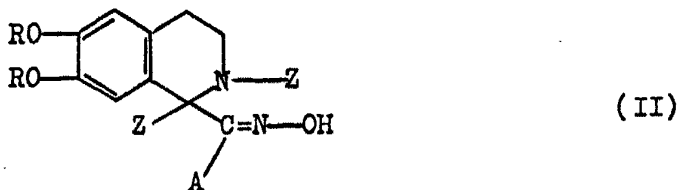
A significa nitrilo o carbamilo, -----

B es un solo par de electrones u oxígeno, e -----

10. Y es hidrógeno, alquilo C₁₋₅, fenilo, hidroxifenilo, aminofenilo, furilo (en su caso, sustituido), alcoxifenilo, halogenofenilo, alquilo (en su caso sustituido por fenilo, conteniendo 2-4 átomos de carbono) o, si B no es oxígeno, Y significa hidroxilo, -----

15. y sus sales formadas con ácidos o bases, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula ge

neral II -----



en la cual R y A son como se ha definido anteriormente y cada una de las dos Z significa hidrógeno u otro enlace carbono-nitrógeno, con un aldehído de la fórmula general III -----



- 5. en la cual Y es como se ha definido anteriormente y, a fin de preparar compuestos de la fórmula general I, en la cual B es un solo par de electrones y en la cual R, A e Y son como se ha indicado anteriormente, reducir un compuesto de la fórmula general I que contiene oxígeno como B y en la cual R, A e Y son como se ha indicado anteriormente, oxidar un compuesto de la fórmula general I que contiene un solo par de electrones como B y en la cual A, R e Y son como se ha definido anteriormente o, a fin de preparar un compuesto de la fórmula general I que contiene carbamóilo como A y en la cual R, B e Y son como se ha definido anteriormente, hidratar un compuesto de la fórmula general I que contiene nitrilo como A y en la cual R, B e Y son como se ha definido anteriormente o, a fin de preparar compuestos
- 10.
- 15.
- 20.

- de la fórmula general I que contiene nitrilo en el lugar de A y en la cual R, B e Y son como se ha indicado anteriormente, deshidratar un compuesto de la fórmula general I que contiene carbamóilo como A y en la cual R, B e Y son como se ha definido anteriormente y, si se desea, someter el compuesto obtenido de la fórmula general I que tiene un grupo alquilo C₁₋₄ en el lugar de R a escisión por éter, y/o formar sales con bases o ácidos a partir de los compuestos obtenidos y/o liberar los compuestos de la fórmula general I de las sales obtenidas. - - - - -
- 5.
- 10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la reacción en presencia de un disolvente, preferentemente alcohol inferior acuoso, amida de ácido, hidrocarburo o hidrocarburo líquido halogenado. - - - - -

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2, caracterizado porque comprende realizar la reacción a una temperatura de 60-120°C. - - - - -

4.- Procedimiento según la reivindicación 1 y según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque comprende realizar la reacción en medio ácido y en presencia de un catalizador ácido. - - - - -

20.

5.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE 5,6-DIHIIDROIMIDAZO(5,1-a)ISOQUINOLINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintiocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 18 MAYO 1978

P.A. M. CURELL SUÑOL



maf.

**POOR
QUALITY**

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11 NÚMERO 469999	12 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION 18 Mayo 1977	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES 21 NÚMERO CI-1739	23 FECHA 18 Mayo 1977	24 PAIS Hungría
---	---------------------------------	---------------------------

27 FECHA DE PUBLICIDAD	28 CLASIFICACION INTERNACIONAL	29 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA - - -
------------------------	--------------------------------	---

34 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparar nuevos derivados de 5,6-dihidroimidazo(5,1-a)isoquinolina"

31 SOLICITANTE (S)

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1-5 Tó utca, Budapest IV, Hungría

32 INVENTOR (ES)

Kálmán Harsányi, Mátyás Szentiványi, Judith Varga, de soltera. Szeredi, György Leszkovszky y Csaba Vértesi

33 TITULAR (ES)

|

35 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

22656-77/KY/Vn6
EX-HU

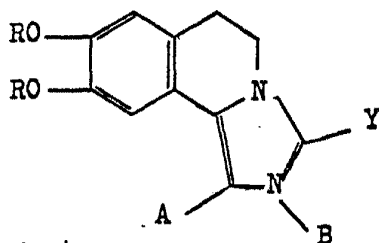
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

- solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domi-
5. ciliada en 1-5 Tó utca, Budapest IV, Hungría, por "Procedi-
miento de preparar nuevos derivados de 5,6-dihidroimidazo
(5,1-a)isoquinolina", con prioridad de la solicitud húngara
CI-1739 de fecha 18 Mayo 1977. - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

10. 1.- Procedimiento de preparar nuevos derivados de
5,6-dihidroimidazo(5,1-a)isoquinolina, de la fórmula general
(I) - - - - -



(I)

en la cual -----

R representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

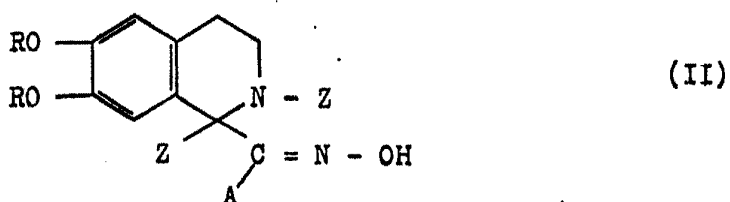
A significa nitrilo o carbamilo,

B es un solo par de electrones u oxígeno,

5. Y es hidrógeno, alquilo, arilo, preferentemente fenilo, hidroxifenilo, aminofenilo, alcoxifenilo, halogenofenilo, heteroarilo o alquenilo arilsustituido o, si B no es oxígeno, Y significa hidroxilo,

10. y sus sales formadas con ácidos o bases, caracterizado porque comprende -----

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II - -

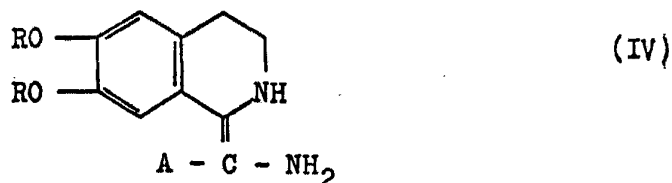


15. en la cual R y A son como se ha definido anteriormente y cada una de las dos Z significa hidrógeno u otro enlace carbono nitrógeno, con un aldehído de la fórmula general III -----



en la cual Y es como se ha definido anteriormente, o - -

b) a fin de preparar un compuesto de la fórmula general I que contiene un solo par de electrones en el lugar de β y en la cual R, A y Y son como se ha indicado anteriormente, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general IV - - - -

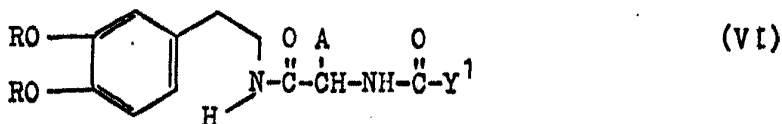


5. en la cual A y R son como se ha definido anteriormente, con un derivado de los ácidos de la fórmula general Y-COOH, preferentemente con un ortoéster de los mismos de la fórmula general V - - - - -



10. en la cual Y es como se ha definido anteriormente y R¹ es alquilo o arilo, o - - - - -

c) a fin de preparar un compuesto de la fórmula general I, en la cual A es nitrilo y R, B e Y son como se ha definido anteriormente, hacer reaccionar beta-feniletilamidas de la fórmula general VI - - - - -



en la cual R y A son como se ha definido anteriormente e Y¹ es igual que Y o alcoxi o ariloxi, con cloruros de ácidos inorgánicos, preferentemente fosforoxiclóruo, opcionalmente bajo deshidratación simultánea del grupo carbamóilo en el lugar de A, o - - - - -

5.

d) a fin de preparar compuestos de la fórmula general I, en la cual B es un solo par de electrones y en la cual R, A e Y son como se ha indicado anteriormente, reducir un compuesto de la fórmula general I que contiene oxígeno como B y en la cual R, A e Y son como se ha indicado anteriormente, o - - - - -

10.

e) a fin de preparar compuestos de la fórmula general I que contiene oxígeno como B, oxidar un compuesto de la fórmula general I que contiene un solo par de electrones como B y en la cual A, R e Y son como se ha definido anteriormente, o - - - - -

15.

f) a fin de preparar un compuesto de la fórmula general I que contiene carbamóilo como A y en la cual R, B e Y son como se ha definido anteriormente, hidratar un compuesto de la

fórmula general I que contiene nitrilo como A y en la cual R, B e Y como se ha definido anteriormente, o - - - - -

5. g) a fin de preparar compuestos de la fórmula general I que contiene nitrilo en el lugar de A, deshidratar un compuesto de la fórmula general I que contiene carbamilo como A y en la cual R, B e Y son como se ha definido anteriormente y - - - - -

10. si se desea, someter el compuesto obtenido de la fórmula general I que tiene un grupo alquilo C₁₋₄ en el lugar de R a escisión por éter y/o a formación de sales con bases o ácidos a partir de los compuestos obtenidos y/o liberar los compuestos de la fórmula general I de las sales obtenidas. - - - - -

15. 2.- Procedimiento según a) de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la reacción en presencia de un disolvente, preferentemente alcohol inferior acuoso, amida de ácido, hidrocarburo o hidrocarburo líquido halogenado. - - - - -

20. 3.- Procedimiento según a) de la reivindicación 1 o según la reivindicación 2, caracterizado porque comprende realizar la reacción a una temperatura de 60-120°C. - - - - -

4.- Procedimiento según a) de la reivindicación 1 y según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque comprende realizar la reacción en medio ácido y en presencia de un catalizador ácido. - - - - -

5. 5.- Procedimiento según b) de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar como derivado de los ácidos de la fórmula general $Y-COOH-$, en la cual Y es como se ha definido anteriormente, un derivado ortoéster de la fórmula general V, en la cual Y es como se ha definido anteriormente y R^1 es alquilo o arilo. - - - - -

10. 6.- Procedimiento según b) de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar como derivado de los ácidos de la fórmula general $Y-COOH-$, en la cual Y es como se ha definido anteriormente, un cloruro de ácido o un anhídrido acético. - - - - -

15. 7.- Procedimiento según b) de la reivindicación 1 o según la reivindicación 5, caracterizado porque comprende realizar la reacción en presencia de un disolvente, tal como alcohol C_{1-4} . - - - - -

8.- Procedimiento según b) de la reivindicación 1 o según la reivindicación 6, caracterizado porque comprende realizar la reacción en presencia de un disolvente resistente a la acilación. - - - - -

20. 9.- Procedimiento según c) de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar un fosforocloruro como cloruro de ácido inorgánico. - - - - -

10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caract

terizado porque comprende realizar la reacción en un exceso del fosforoxicloruro como disolvente. - - - - -

5. 11.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque comprende realizar la reacción en presencia de cloroformo. - - - - -

12.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque comprende realizar la reacción en presencia de un disolvente hidrocarbúrico. - - - - -

10. 13.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE 5,6-DIHIIDROIMIDAZO(5,1-a)ISOQUINOLINA". - - - - -

MADRID 18 MAYO 1978

P.A. M. CURELL SUÑOL

