

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 479.878	10 A1
		FECHA DE PRESENTACION 24-4-79	

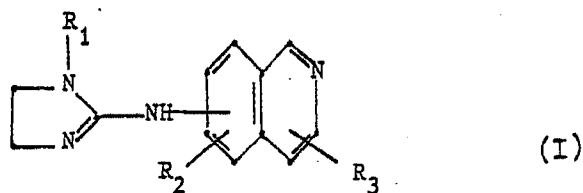
Concedido el registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:		
91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
78 12026	24 de abril de 1.978	FRANCIA
79 04004	16 de febrero de 1.979	FRANCIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	81 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 401/10 // A61K 31/415, 31/47	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE LA ISOQUINO- LEINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
RHONE-POULENC INDUSTRIES.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
22 Avenue Montaigne, 75.360 PARIS CEDEX 08 (Francia).		
72 INVENTOR (ES)		
Dominique DEPREZ, Daniel FARGE, Jean-Jacques HUCHEROT, Claude MOU- TONNIER.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de la isoquinoleína de fórmula general:

5



en estado de base o bien en estado de sales de adición con los ácidos.

10

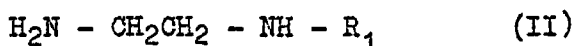
En la fórmula general (I) R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, quedando bien entendido que el grupo imidazolinil-2 amino portador de R_1 puede situarse en posición -4, -5, -6, -7 ó -8 de isoquinoleína, y los símbolos R_2 y R_3 , idénticos ó diferentes, se sitúan en las posiciones restantes del núcleo isoquinoleína y representan cada uno un átomo de hidrógeno ó un halógeno ó un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiloalquilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ó dialquilamino cada una de cuyas partes alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15

20

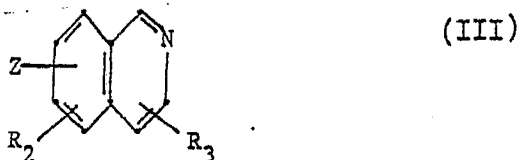
Según la invención, los nuevos productos de fórmula general I pueden prepararse por acción de una etilenodiamina de fórmula general:

25

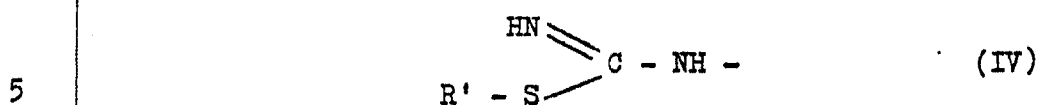


en la que R_1 se define como anteriormente, sobre un derivado de la isoquinoleína de fórmula general:

30



en la que R_2 y R_3 se definen como anteriormente y Z que está situado en la posición -4, -5, -6, -7 ó -8 de la isoquinoleína representa un radical alquilo-2 isotioureido de fórmula general:



ó bien un radical alquitiotiocarbonilamino de fórmula general:

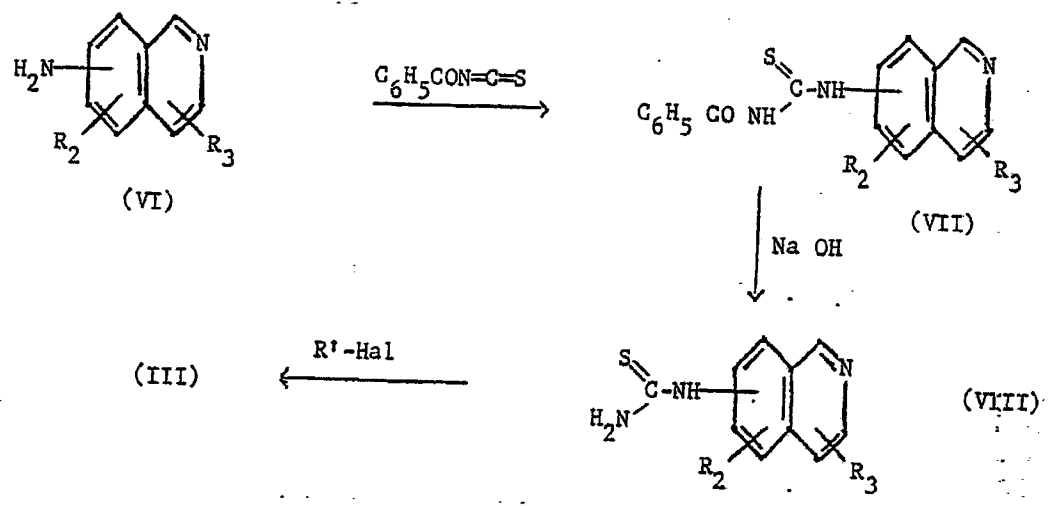


ó bien un radical isotiocianato.

10 En las fórmulas generales IV y V, R' representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Cuando, en la fórmula general III, Z representa un radical alquil-2 isotioureido de fórmula general IV, la reacción se efectúa generalmente empleando un exceso de etilendiamina de fórmula general II, preferentemente 3 moles por mol de producto de fórmula general III, y operando en un disolvente inerte tal como un alcohol inferior como el metanol, etanol ó butanol a una temperatura comprendida entre 40°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, durante un tiempo que puede variar de 1 a 48 horas según la reactividad de los productos utilizados. Preferentemente, el producto de fórmula general III se utiliza en forma de una sal con un ácido mineral ú orgánico, tal como clorhidrato, bromidrato, yodidrato ó sulfato.

25 Las (alquil-2 isotioureido) isoquinoleínas de fórmula general III pueden obtenerse en tres fases a partir de las aminoisoquinoleínas correspondientes por analogía con el método descrito por B. ROUOT y coll., J. Med. Chem., 19, 1049 (1.976), es decir según el esquema siguiente:



5

10

15

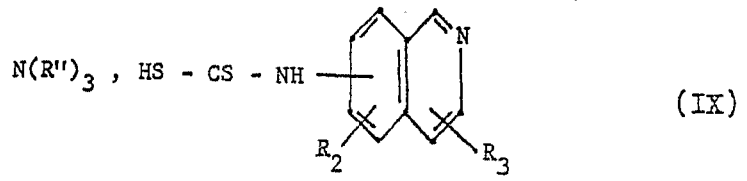
20

25

30

Cuando, en la fórmula general III, Z representa un radical alquiltiotiocarbonilamino de fórmula general V, la reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico tal como etanol a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional y ventajosamente en presencia de un derivado mercúrico, tal como óxido mercúrico.

El ditiocarbamato de fórmula general III puede obtenerse por acción de un agente de alquilación tal como un halogenuro de alquilo como yoduro de metilo ó un sulfato de alquilo como sulfato de dimetilo sobre una sal de ácido ditiocarbámico de fórmula general:



en la que R₂ y R₃ se definen como anteriormente y R'' representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente etilo.

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 20 y 50°C.

La sal de ácido ditiocarbámico de fórmula general IX -

aminoisoquinoleina de fórmula general VI operando en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno ó acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 0 y 40°C.

5 La aminoisoquinoleina de fórmula general VI puede obtenerse operando por analogía con el método descrito por F. A. French et coll., J. Med. Chem., 13 (6) 117 (1.970) ó por E. Brown, J. Org. Chem., 42, 3208 (1.977).

10 Los nuevos productos de fórmula general I según la presente invención pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como cristalización ó cromatografía) ó químicos, (tales como formación de sales, cristalización de éstas y después de descomposición en medio alcalino; en estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal sea bien definida y fácilmente cristalizable).

15 Los nuevos productos preparados según la invención pueden transformarse en sales de adición con los ácidos.

20 Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados; como disolventes orgánicos se utiliza por ejemplo alcoholes, éteres, cetonas ó disolventes clorados; la sal formada precipita después de la concentración eventual de su solución y se separa por filtración ó decantación.

25 Los nuevos productos según la presente invención al igual que sus sales presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se muestran en particular activos como reguladores del sistema cardiovascular. A dosis comprendidas entre 0,01 y 5 mg/kg por vía oral, disminuyen la presión arterial en la rata espontáneamente hipertensa (S.H.R.) de ce
30

pa OKAMOTO-OAKI. La utilización de la rata espontáneamente hipertensa para el estudio de los productos anti-hipertensores se describe por J. L. Roba, Lab. Anim. Sci., 26, 305 (1.976).

5 Además, los nuevos productos según la presente invención están desprovistos de actividad sedativa a las dosis a las que son activos como anti-hipertensores, en particular en la técnica de la potencialización del narcotismo a base de pentobarbital en la rata.

10 Además, los productos según la presente invención presentan una toxicidad relativamente pequeña. Su dosis letal 50 % (DL₅₀) es generalmente superior a 150 - 300 mg/kg por vía oral en el ratón.

15 Para empleo médico, se utilizan nuevos compuestos, ya sea en estado de base ó bien en estado de sales de adición farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.

20 Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) ú orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilinaacetatos, salicilatos, fenolftalinas, metileno bis-β-oxinaftos) ó derivados de sustitución de estos ácidos.

25 De un interés totalmente particular son los productos de fórmula general I en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, estando situado el radical imidazolinil-2-amino en posición -4, -5, -6, -7 ú -8 del núcleo isoquinoleína, y los símbolos R₂ y R₃, idénticos ó diferentes representan un átomo de hidrógeno o de halógeno ó un radical al-

30

quilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono ó alquiloxi
cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono.
Más en particular son interesantes los productos de fórmula
general I en la que el radical imidazolinil-2 amino
5 se sitúa en posición -4, -5 ú -8 del núcleo isoquinolei-
na.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limita-
tivo, muestran cómo la invención puede llevarse a la prác-
tica. Cuando no se indican temperaturas, la operación corres-
pondiente se efectúa a 20°C aproximadamente.

Ejemplo 1

Se calienta una mezcla de 34,5 gramos de yodidra-
to de (metil-2 isotioureido)-4 isoquinoleina y 27,0 gramos
de etilenodiamina en 250 cm³ de etanol durante 7 horas a
15 reflujo. Después de la concentración a presión reducida
(20 mm de mercurio) de la suspensión obtenida, se recupera
por 100 cm³ de sosa N y 100 cm³ de cloroformo. Se filtra
la suspensión obtenida, se lava la torta por 100 cm³ de
agua destilada y se la seca a presión reducida (0,1 mm
20 de mercurio). Se disuelve el sólido obtenido en 175 cm³
de dimetilformamida a ebullición. Se filtra la solución
caliente y después se enfría el filtrado a una temperatu-
ra próxima de 0°C y se mantiene esta temperatura duran-
te 1 hora. Se separan los cristales por filtración. Des-
25 pués del secado a presión reducida (0,1 mm de mercurio) a
20°C durante 15 horas y después 1 hora bajo idéntico vacío
a 50°C, se obtienen 13,4 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2)
amino-4 isoquinoleina que funde a 247 - 248°C.

El yodidrato de (metil-2 isotioureido)-4 isoquinolei-
30 na puede prepararse del siguiente modo:

Se calienta una suspensión de 56 g de tioureido-4 isoquinoleina y 41,2 g de yoduro de metilo en 750 cm³ de metanol durante 45 minutos a reflujo.

5 Después de la concentración de la solución obtenida a presión reducida (20 mm de mercurio), se cristaliza el residuo en 250 cm³ de acetona. Los cristales son separados por filtración, lavados por 50 cm³ de acetona y secados durante 15 horas a presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 76,8 gramos de yodido
10 drato de (metil-2 isotioureido)-4 isoquinoleina, que funden a 184 - 186°C.

La tioureido-4 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

15 Se calientan 93,5 gramos de (benzoil-3 tioureido)-4 isoquinoleina en 700 cm³ de etanol y 91 cm³ de solución de sosa 10N durante 15 minutos a reflujo. Después del enfriamiento, los cristales son separados por filtración y lavados por 300 cm³ de etanol helado. Se concentra el filtrado a presión reducida (20 mm de mercurio), se disuelve
20 el residuo en 500 cm³ de agua destilada y se acidifica la solución obtenida por adición de ácido acético hasta un pH de 5-6. Los cristales son separados por filtración, lavados por 300 cm³ de agua destilada y secados durante 15 horas a presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 20°C. Se
25 obtienen así 53,7 g de tioureido-4 isoquinoleina que funden a 235 - 236°C.

La (benzoil-3 tioureido)-4 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

30 Se añaden en 10 minutos 53,6 g de cloruro de benzoilo a una solución de 100 cm³ de acetona y 29,2 g de tiocianato de

amonio previamente calentada a 45°C, y después se lleva a reflujo durante 10 minutos. En la suspensión mantenida a reflujo se añaden en 10 minutos una solución de 55,2 g de amino-4 isoquinoleina en 150 cm³ de acetona y después se mantiene el reflujo durante 1 hora 30 minutos. Se enfría la suspensión y se añaden 750 cm³ de agua destilada, se separan los cristales por filtración y se les lava mediante 300 cm³ de agua destilada. Después del secado durante 45 horas a presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 20°C, se obtienen 93,6 g de (benzoil-3 tioureido)-4 isoquinoleina que funden a 210-211°C.

La amino-4 isoquinoleina de partida puede prepararse según el método descrito por I.G. HINTON, J. Chem. Soc. 599 (1.959).

Ejemplo 2

Se calienta una mezcla de 11,7 g de yodidrato de (metil-2 isotioureido)-5 isoquinoleina y 6,1 g de etilenodiamina en 85 cm³ de etanol durante 15 horas a reflujo. Después de la concentración a presión reducida (20 mm de mercurio) de la solución obtenida, se recupera por 120 cm³ de solución de sosa N y se extrae por 500 cm³ de cloroformo. Después del secado sobre sulfato de sodio, se concentra la solución clorofórmica a presión reducida (20 mm de mercurio) y después se toma el residuo por 1200 cm³ de ciclohexano hirviente, se filtra en caliente y se seca el producto insoluble a presión reducida (0,1 mm de mercurio). Se disuelve este producto en 70 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico N y 40 cm³ de agua destilada, se decolora la solución con 0,2 g de negro animal, se filtra y alcaliniza a una temperatura próxima de 0°C por adición de 70 cm³ de solución de sosa N. El sólido es separado por filtración, lavado con 60 cm³ de agua destilada y secado a presión reducida (0,1 mm de mercurio) duran-

te 22 horas a 20°C. Se obtienen así 5,0 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-5 isoquinoleina que funden a 191-192°C.

Las materias primas pueden prepararse operando como en el ejemplo 1. Se obtiene así:

5 - 19 g de yodidrato de (metil-2 isotioureido)-5 isoquinoleina, que funden a 240-245°C con descomposición, por calentamiento de 18,3 g de tioureido-5 isoquinoleina y 41,0 g de yoduro de metilo en 180 cm³ de acetona,

10 - 45,1 g de tioureido-5 isoquinoleina que funden a 262-264°C, por hidrólisis de 127,5 g de (benzoil-3 tioureido)-5 isoquinoleina en 1.245 cm³ de etanol y 124,5 cm³ de solución de sosa 10 N,

15 - 128,3 g de (benzoil-3 tioureido)-5 isoquinoleina que funden a 233-234°C a partir de 72,1 g de amino-5 isoquinoleina, 70,3 g de cloruro de benzoilo y 38,1 g de tiocianato de amonio en 475 cm³ de acetona.

La amino-5 isoquinoleina de partida puede prepararse según el método descrito por F. MISANI, J. Org. Chem. 10, 347 - (1.945).

20 Ejemplo 3

Se calientan 35,9 g de yodidrato de metil-3 (metil-2 isotioureido)-5 isoquinoleina, y 18,0 g de etilendiamina en 250 cm³ de etanol durante 7 horas a reflujo. Después de la concentración a presión reducida (20 mm de mercurio), se recupera el residuo por 100 cm³ de agua destilada. Los cristales son separados por filtración, lavados por 100 cm³ de agua y secados a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se disuelve el producto obtenido en 250 cm³ de isopropanol a reflujo, se clarifica con 1 g de negro animal y se filtra en caliente. Se enfría la solución obtenida a una temperatura próxima de 0°C por baño de hielo

25

30

durante 1 hora, se separan los cristales por filtración y se les lava por 100 cm³ de isopropanol. Después del secado a presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 20°C durante 15 horas y después a 45°C durante 2 horas, se obtienen 13,2 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-5 metil-3 isoquinoleina que funden a 202-204°C.

Las materias primas pueden prepararse operando como en el ejemplo 1. Se obtienen así:

- 60,5 g de yodidrato de metil-3 (metil-2 isotioureido)-5 isoquinoleina que funden con descomposición a 240-242°C, por calentamiento de 39 g de metil-3 tioureido-5 isoquinoleina y - 28,4 g de yoduro de metilo en 700 cm³ de metanol,

- 39 g de metil-3 tioureido-5 isoquinoleina que funden hacia los 280°C por hidrólisis de 65 g de (benzoil-3 tioureido)-5 metil-3 isoquinoleina con 60 cm³ de solución de sosa 10 N en 650 cm³ de etanol,

- 65 g de (benzoil-3 tioureido)-5 metil-3 isoquinoleina que funden a 203-204°C, a partir de 35 g de amino-5 metil-3 isoquinoleina, 31 g de cloruro de benzoilo y 16,8 g de tiocianato de amonio en 265 cm³ de acetona.

La amino-5 metil-3 isoquinoleina puede prepararse según el método descrito por N.P. BUU HOI, J. Chem. Soc. 3924 - (1.964).

Ejemplo 4

Se calientan 20,7 g de yodidrato de (metil-2 isotioureido)-5 isoquinoleina y 18,8 g de (hidroxi-2 etil) amino-2 etilamina en 240 cm³ de etanol a reflujo durante 24 horas. Se expulsa el volumen a presión reducida (20 mm de mercurio) y después se extrae el residuo con 600 cm³ de cloroformo y 100 cm³ de solución de sosa N. Se lava el extracto clorofórmico con 600 cm³ de agua destilada, se seca sobre el sulfato de sodio, se filtra

y después se concentra a presión reducida (20 mm de mercurio). Se disuelve el residuo obtenido en 200 cm³ de etanol, se clarifica la solución con 0,2 g de negro animal y se filtra. Se añade al filtrado 40 cm³ de solución 3,6 N de ácido clorhídrico gaseoso en éter. Se agita durante 5 horas a 20°C, se separan los cristales por filtración y se les lava por 85 cm³ de etanol. - Después del secado a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C durante 20 horas, se obtienen 15,2 g de ((hidroxi-2 etil)-1 dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-5 isoquinoleina, bajo forma de -
5
10 diclorhidrato que funden con descomposición a 250-255°C.

La (hidroxi-2 etil) amino-2 etilamina puede prepararse según KNORR R., Ber. 35, 4470 (1.902).

Ejemplo 5

Se calientan 8,6 g de yodidrato de dimetil-3,4 (metil-2 isotioureido)-5 isoquinoleina y 5,6 g de etilendiamina en 80 cm³ de etanol durante 38 horas a reflujo. Después de la concentración a presión reducida (20 mm de mercurio), se recupera el residuo por 50 cm³ de agua destilada. Se separan los cristales por filtración, se les lava por 60 cm³ de agua destilada y se -
15
20 les seca a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se disuelve el sólido obtenido en 320 cm³ de acetonitrilo a reflujo, se clarifica con 1 g de negro animal y se filtra en caliente. Se enfría la solución obtenida en el baño de hielo durante 1 hora, y se separa por filtración los cristales formados y se les lava por 60
25 cm³ de acetonitrilo. Después del secado a presión reducida (0,2 mm de mercurio) durante 15 horas a 20°C, y después durante 2 horas a 50°C, se obtienen 3,3 g de dihidro(4,5 imidazolil-2) amino-5 dimetil-3,4 isoquinoleina que funden a 220-221°C.

Las materias primas pueden obtenerse operando como en el ejemplo 1. Se obtienen así:
30

-8,6 g de yodidrato de dimetil-3,4 (metil-2 isotiourei
do)-5 isoquinoleína, que funden a 174-176°C, por calentamiento
de 8,8 g de dimetil-3,4 tioureido-5 isoquinoleína y 6,6 g de yo-
duro de metilo en 175 cm³ de metanol,

5 - 8,8 g de dimetil-3,4 tioureido-5 isoquinoleína que
funden a 248-250°C por hidrólisis de 14,4 g de (benzoil-3 tiou-
reido)-5 dimetil-3,4 isoquinoleína con 13,7 cm³ de solución de
sosa 10 N en 170 cm³ de etanol,

10 - 14,4 g de (benzoil-3 tioureido)-5 dimetil-3,4 isoqui-
noleína que funden a 203-204°C a partir de 8,6 g de amino-5 di-
metil-3,4 isoquinoleína, 7,7 g de cloruro de benzoilo y 4,2 g -
de tiocianato de amonio en 130 cm³ de acetona.

15 La amino-5 dimetil-3,4 isoquinoleína puede prepararse
de un modo similar al de la amino-5 metil-3 isoquinoleína a par-
tir de la dimetil-3 isoquinoleína por nitración y después reduc-
ción siguiendo el método de N.P. BUU HOI J. Chem. Soc 3924 -
(1.964).

Ejemplo 6

20 Se calientan 38,5 g de yodidrato de (metil-2 isotiou-
reido)-7 isoquinoleína y 33,1 g de etilendiamina en 250 cm³ de
etanol durante 2 horas a reflujo. Después del enfriamiento, se
añaden 25 cm³ de solución de sosa 5 N, se enfría en el baño de
hielo durante 30 minutos, se separa por filtración los cristales
formados y se les lava por 30 cm³ de etanol a 90 %. Se disuelve
25 el producto obtenido a 250 cm³ de dimetilformamida a 100°C, -
se clarifica la solución con 0,1 g de negro animal, se filtra en
caliente y se enfría el filtrado a 20°C aproximadamente mediante
un baño de agua, y después a una temperatura próxima de 0°C por
un baño de hielo y se mantiene esta temperatura durante 1 hora.

30 Los cristales formados son separados por filtración, lavados por

30 cm³ de dimetilformamida y secados a presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 20°C durante 15 horas y después bajo el mismo - vacío a 50°C durante una hora. Se obtienen así 9,9 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-7 isoquinoleina que funden a 262-263°C.

5

Las materias primas pueden obtenerse operando como en el ejemplo 1. Se obtienen así:

- 38,6 g de yodidrato de (metil-2 isotioureido)-7 isoquinoleina, que funden a 198-200°C, por calentamiento de 44,1 g de tioureido-7 isoquinoleina y 34,0 g de yoduro de metilo en 620 cm³ de metanol,

10

- 44,2 g de tioureido-7 isoquinoleina que funden a 258-259°C, por hidrólisis de 68,1 g de (benzoil-3 tioureido)-7 isoquinoleina en 500 cm³ de etanol y 67 cm³ de solución de sosa N.,

15

- 68,2 g de (benzoil-3 tioureido)-7 isoquinoleina que funden a 222-223°C, a partir de 42,2 g de amino-7 isoquinoleina, 41,2 g de cloruro de benzoilo y 22,3 g de tiocianato de amonio - en 200 cm³ de acetona y 50 cm³ de dimetilformamida.

20

La amino-7 isoquinoleina de partida puede prepararse según el método descrito por R. ROBINSON, J. Am. Chem. Soc., 69 1939 (1.947).

Ejemplo 7

Se calienta una mezcla de 34,5 g de yodidrato de (metil-2 isotioureido)-8 isoquinoleina y 28,8 g de etilenodiamina - en 250 cm³ de metanol a reflujo durante 16 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio) y se extrae el residuo con 700 cm³ de cloroformo y 250 cm³ de solución de sosa N. Se evapora de nuevo el disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio), se disuelve el residuo en 90 cm³ de cloroformo a -

30

ebullición, se clarifica con 0,1 g de negro animal, se filtra -
en caliente, se enfría el filtrado a una temperatura próxima de
0°C y se mantiene esta temperatura durante 2 horas. Los cristales
que aparecen se separan por filtración, se lavan mediante
5 50 cm³ de óxido de isopropilo y se secan a presión reducida (0,2
mm de mercurio). Se disuelve el sólido obtenido en 200 cm³ de -
acetonitrilo a ebullición y después se enfría a una temperatura
próxima de 0°C y se mantiene esta temperatura durante 3 horas.
Se filtra la suspensión obtenida, se lavan los cristales con 30
10 cm³ de acetonitrilo, y se les seca a presión reducida (0,2 mm de
mercurio) a 20°C durante 15 horas, y después a 50°C durante 1 -
hora. Se obtienen así 4,9 g de (dihidro-4,5 imidasolil-2) amino
-8 isoquinoleina que funden a 225-226°C.

Las materias primas pueden obtenerse operando como se
15 indica en el ejemplo 1. Se obtienen así:

- 31,2 g de yodidrato de (metil-2 isotioureido)-8 iso
quinoleina, que funden a 227-228°C, por calentamiento de 32 g -
de tioureido-8 isoquinoleina y 24,6 g de yoduro de metilo en -
350 cm³ de metanol,

20 - 32,1 g de tioureido-8 isoquinoleina que funden a -
263-265°C, por hidrólisis de 54,2 g de (benzoil-3 tioureido)-8
isoquinoleina en 400 cm³ de etanol y 53 cm³ de solución de sosa
10 N,

25 - 54,3 g de (benzoil-3 tioureido)-8 isoquinoleina que
funden a 239-240°C, a partir de 30 g de amino-8 isoquinoleina,
29,3 g de cloruro de benzoilo y 15,9 g de tiocianato de amonio
en 350 cm³ de acetona.

La amino-8 isoquinoleina de partida puede prepararse
30 según el método descrito por Y. AHMAD, J. Chem. Soc. 3882 (1961).

Ejemplo 8

Se calienta una mezcla de 9,0 g de yodidrato de (metil-2 isotioureido)-6 isoquinoleina y 6,6 g de etilenodiamina en 90 cm³ de etanol a reflujo durante 7 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio), se recupera el residuo por 100 cm³ de agua destilada y se enfría a 0°C aproximadamente. Se mantiene esta temperatura durante 2 horas. Los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan con 75 cm³ de agua destilada y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio) durante 15 horas. Se disuelve el sólido obtenido en 100 cm³ de isopropanol a reflujo, se clarifica la solución con 0,5 g de negro animal, se filtra en caliente, se enfría la solución obtenida a una temperatura próxima de 0°C y se mantiene esta temperatura durante una hora. Los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan por 15 cm³ de isopropanol y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 20°C durante 15 horas y después bajo igual vacío a 50°C durante 2 horas. Se obtienen así 1,85 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-6 isoquinoleina que funden a 245-246°C.

Las materias primas pueden obtenerse operando como en el ejemplo 1. Se obtienen así:

- 9,1 g de yodidrato de (metil-2 isotioureido)-6 isoquinoleina, que funden hacia 200°C, por calentamiento de 6,0 g de tioureido-6 isoquinoleina con 5 g de yoduro de metilo en 140 cm³ de metanol,

- 6,1 g de tioureido-6 isoquinoleina que funden a 260-262°C, por hidrólisis de 14 g de (benzoil-3 tioureido)-6 isoquinoleina en 170 cm³ de etanol y 13,7 cm³ de solución de sosa 10 N,

- 18 g de (benzoil-3 tioureido)-6 isoquinoleina que funden a 208-210°C a partir de 17,3 g de amino-6 isoquinoleina,

18,3 g de cloruro de benzoilo y 9,9 g de tiocianato de amonio en 70 cm³ de acetona.

La amino-6 isoquinoleina de partida puede obtenerse - según el método descrito por R. MANSKE, J. Am. Chem. Soc. 72, 4997 (1.950).

Ejemplo 9

Se calienta una mezcla de 22,7 g de yodidrato de cloro-6(metil-2 isotioureido)-5 isoquinoleina y 15 g de etilenodiamina en 230 cm³ de etanol a reflujo durante 20 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio) y después se extrae el residuo con 350 cm³ de cloroformo y 450 cm³ de agua. Se lava el extracto orgánico con 300 cm³ de agua destilada, se clarifica con un gramo de negro animal, se seca sobre 30 gramos de sulfato de sodio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en 250 cm³ de tricloretileno a ebullición, se clarifica con un gramo de negro animal, se filtra la solución y se la enfría a una hora a una temperatura próxima de 0°C. Los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan con 45 cm³ de tricloretileno y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 20°C durante 15 horas. Se extrae el sólido obtenido con 25 cm³ de agua destilada, 25 cm³ de una solución normal de ácido clorhídrico y 90 cm³ de eter. Se añade al extracto acuoso 1 gramo de negro animal, se filtra, se enfría a una temperatura próxima de 0°C y se alcaliniza la solución fría de clorhidrato mediante adición de 2,6 cm³ de solución de sosa 10 N. Los cristales formados se separan por filtración, se lavan con 50 cm³ de agua y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 20°C durante 15 horas, y después con idéntico vacío a 50°C durante 3 horas. Se obtienen así 2,2 g de cloro-6 - (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-5 isoquinoleina que funden a -

156-158°C.

Las materias primas pueden obtenerse operando como en el ejemplo 1. Se obtienen así:

5 - 44,0 g de yodidrato de cloro-6 (metil-2 isotioureido)-5 isoquinoleina que funden hacia 220°C, por calentamiento de 41,3 g de cloro-6 tioureido-5 isoquinoleina con 27 g de yoduro de metilo en 700 cm³ de metanol,

10 - 41,4 g de cloro-6 tioureido-5 isoquinoleina que funden a 170-172°C, por hidrólisis de 55,7 g de (benzoil-3 tioureido)-5 cloro-6 isoquinoleina en 650 cm³ de etanol y 52 cm³ de solución de sosa 10 N,

15 - 55,8 g de (benzoil-3 tioureido)-5 cloro-6 isoquinoleina que funden a 206-208°C, a partir de 30,5 g de amino-5 cloro-6 isoquinoleina, 26,7 g de cloruro de benzoilo y 14,5 g de tiocianato de amonio en 470 cm³ de acetona,

-29,0 g de amino-5 cloro-6 isoquinoleina que funden a 118-120°C, por reducción de 42 g de cloro-6 nitro-5 isoquinoleina con 48,3 g de hierro en polvo en 525 cm³ de agua,

20 - 42,1 g de cloro-6 nitro-5 isoquinoleina que funden a 135-136°C, por nitración de 34 g de cloro-6 isoquinoleina con 46,2 g de nitrato de potasio en 140 cm³ de ácido sulfúrico concentrado.

La cloro-6 isoquinoleina puede obtenerse según el método descrito por G. FAVINI, Gazz. Chim. Ital. 89, 2222 (1.959).

25 Ejemplo 10

Se calientan 6,9 g de yodidrato de metoxi-6 (metil-2 isotioureido)-5 isoquinoleina y 4,3 g de etilendiamina en 70 cm³ de etanol a reflujo durante 17 horas.

30 Después del enfriamiento, se concentra la solución a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C y se recupera el re-

siduo en 80 cm³ de agua destilada agitando durante 2 horas a 0°C. Después de la filtración, el insoluble es lavado con 85 cm³ de agua destilada y después secado a presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 20°C. El sólido obtenido se disuelve en 110 cm³ de acetonitrilo a ebullición, en presencia de 0,6 g de negro decolorante. Después de la filtración en caliente, el filtrado es enfriado durante 1 hora a 0°C. El producto que precipita es separado por filtración, lavado con 25 cm³ de acetonitrilo y después secado a presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 20°C durante 20 horas.

El sólido obtenido (1,05 g) se disuelve en 80 cm³ de acetonitrilo a ebullición, en presencia de 0,2 g de negro decolorante. Después de la filtración en caliente, el filtrado es enfriado durante 2 horas a 20°C. El producto que precipita es separado por filtración, lavado con 15 cm³ de acetonitrilo y después secado a presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 0,85 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-5 metoxi-6 isoquinoleina que funden a 204-205°C.

La yodidrato de metoxi-6 (metil-2 isotioureido)-5 isoquinoleina puede obtenerse a partir de la metoxi-6 isoquinoleina. A este efecto, se prepara:

- 7 g de yodidrato de metoxi-6 (metil-2 isotioureido)-5 isoquinoleina que funden a 240°C (con descomposición) por calentamiento de 22 g de metoxi-6 tioureido-5 isoquinoleina y 15,6 g de yoduro de metilo en 400 cm³ de metanol,

- 22 g de metoxi-6 tioureido-5 isoquinoleina que funden a 170-172°C por calentamiento de 36,8 g de (benzoil-3 tioureido)-5 metoxi-6 isoquinoleina en 410 cm³ de etanol y 33 cm³ de solución de sosa 10 N,

- 36,8 g de (benzoil-3 tioureido)-5 metoxi-6 isoquino-

leina que funden a 200-202°C por calentamiento de 23,5 g de amino-5 metoxi-6 isoquinoleina, 21,1g de cloruro de benzoilo y 11,5g de tiocianato de amonio en 360 cm³ de acetona.

5 - 22,1 g de amino-5 metoxi-6 isoquinoleina que funden a 121 - 123°C por reducción de 36 g de metoxi-6 nitro-5 isoquinoleina en 450 cm³ de agua con 42 g de hierro en polvo,

10 - 38,8 g de metoxi-6 nitro-5 isoquinoleina que funden a 135-137°C por nitración de 34,2 g de metoxi-6 isoquinoleina en 137 cm³ de ácido sulfúrico concentrado con 46,7 g de nitrato de potasio.

La metoxi-6 isoquinoleina puede prepararse según el método descrito por R. ROBINSON, J. Am. Chem. Soc. 69, 1939 - (1.947).

Ejemplo 11

15 A 10 g de etilendiamina en solución en 250 cm³ de etanol se añade 28 g de isotiocianato-8 metil-1 isoquinoleina en solución en 250 cm³ de etanol a 20°C.

20 Un precipitado sólido blanco aparece después de algunos minutos. La agitación se mantiene durante 18 horas a 20°C - y después el sólido blanco es separado por filtración y después lavado con 40 cm³ de etanol.

25 A las soluciones etanólicas reunidas se añaden 20 g de óxido mercuríco amarillo y después se calienta la suspensión durante 3 horas a reflujo. El sulfuro de mercurio que se forma se separa por filtración y después se lava con 40 cm³ de etanol. Se concentran los filtrados a 20 cm³. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava por 40 cm³ de óxido de isopropilo y se seca a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C.

30 El producto así obtenido se disuelve en 180 cm³ de acetónitrilo a ebullición. Después de la filtración en caliente, la

solución se enfría a una temperatura próxima de 0°C durante 2 horas. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con 10 cm³ de acetonitrilo y se seca a presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 20°C durante 15 horas y después a 60°C bajo esta misma presión durante 2 horas. Se obtienen así 7,9 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-8 metil-1 isoquinoleina que funden a 188°C.

La isotiocianato-8 metil-1 isoquinoleina puede prepararse del modo siguiente:

A 45,4 g de N,N'-tiocarbonildiimidazol en solución en 500 cm³ de cloruro de metileno a 20°C, se añaden 33,7 g de amino-8 metil-1 isoquinoleina.

Se agita la solución durante 20 horas a 20°C. Después de la concentración, se purifica por filtración cromatográfica sobre columna (altura: 53 cm; diámetro 5,8 cm) que contiene 700 g de sílice eluyendo al cloruro de metileno. Se concentran las fracciones de elución que contienen el producto purificado y se seca el sólido obtenido a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C.

Se obtienen así 28 g de isotiocianato-8 metil-1 isoquinoleina que funden a 50°C.

La amino-8 metil-1 isoquinoleina puede obtenerse por el método de F.A. FRENCH et coll., J. Med. Chem. 13(6), 1117 (1.970).

Ejemplo 12

A una solución de 24,3 g de etilenodiamina en 360 cm³ de etanol a reflujo se añaden 36 g de óxido mercuríco amarillo y después se añade gota a gota, en 30 minutos, 20 g de isotiocianato-8 metil-7 isoquinoleina en solución en 50 cm³ de tetrahidrofurano.

Se mantiene el reflujo durante 1 hora y media. Las sales

se separan por filtración en caliente, y el filtrado es concentrado hasta la obtención de un residuo amarillo postoso que se disuelve en 200 cm³ de acetonitrilo hirviente. Se añaden 0,5 g de negro decolorante y se filtra en caliente. En el filtrado, -
5 cristaliza un producto por enfriamiento. Los cristales se separan por filtración y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio a 20°C y después 0,1 mm de mercurio a 60°C).

Se obtienen así 11,9 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-8 metil-7 isoquinoleina que funden a 168°C.

10 La isotiocianato-8 metil-7 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

A 82 g de N,N'-tiocarbonildiimidazol en solución en - 530 cm³ de cloruro de metileno, se añaden 58,8 g de amino-8 metil-7 isoquinoleina. Se agita durante 20 horas a 20°C. Se purifica por cromatografía sobre una columna (altura 75 cm; diámetro 5,8 cm) que contiene 1 kg de sílice eluyendo con cloruro de metileno. Se concentra a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C las fracciones que contienen el producto purificado y se seca el producto obtenido a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C.

20 Se obtienen así 63,2 g de isotiocianato-8 metil-7 isoquinoleina que funden a 72°C.

La amino-8 metil-7 isoquinoleina puede prepararse por el método descrito por E. BROWN, J. Org. Chem. 42, 3208 (1.977).

Ejemplo 13

25 Se agita a 20°C una solución de 9,5 g de isotiocianato-5 metoxi-1 isoquinoleina y 13,2 g de etilendiamina en 200 cm³ de cloruro de metileno durante 1 hora y media. Después de la concentración a presión reducida (20 mm de mercurio) se añade al residuo 200 cm³ de etanol y 8 g de óxido mercúrico. Se calienta la
30 suspensión durante 45 minutos a reflujo. Después de la filtración

5 en caliente, el insoluble es lavado con 45 cm³ de etanol hirviente. Después del enfriamiento de las soluciones etanólicas reunidas a 20°C durante 12 horas, los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan con 40 cm³ de etanol y después 60 cm³ de agua destilada y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 20°C después a 50°C, durante 2 horas en total. Se obtienen así 7,1 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-5 metoxi-1 isoquinoleina que funden a 214-215°C.

10 La isotiocianato-5 metoxi-1 isoquinoleina puede prepararse del modo siguiente:

15 Se agita a 20°C una solución de 14,3 g de amino-5 metoxi-1 isoquinoleina y 17,5 g de N,N'-tiocarbonildiimidazol en 500 cm³ de cloruro de metileno durante 20 horas. Se concentra la solución a presión reducida (20 mm de mercurio) y después se cromatografía el residuo sobre una columna de 380 g de sílice - (altura 40 cm; diámetro 5 cm) eluyendo con 2.000 cm³ de cloruro de metileno. Se concentra el eluado a presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo obtenido se seca a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. Se obtienen así 9,5 g de isotiocianato-5 metoxi-1 isoquinoleina que funden a 95-100°C.

20 La amino-5 metoxi-1 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

25 Se reduce por hidrógeno a 30-45°C a presión ordinaria 17,3 g de metoxi-1 nitro-5 isoquinoleina en 300 cm³ de ácido acético en presencia de 1 g de paladio sobre negro al 10 % durante 5 horas. El catalizador se separa por filtración y se lava con 100 cm³ de etanol. El filtrado se concentra a presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo obtenido es recuperado por una solución de 15 g de bicarbonato de sodio en 300 cm³ de agua destilada durante 15 minutos bajo agitación. El insoluble se filtra,

30

se lava con 150 cm³ de agua destilada y se seca al aire a 20°C durante 20 horas. Se obtienen así 14,3 g de amino-5 metoxi-1 isoquinoleina que funden a 56-60°C.

5 La metoxi-1 nitro-5 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

Se calienta a reflujo una suspensión de 20,8 g de cloro-1 nitro-5 isoquinoleina y 12 g de metilato de sodio en 500 cm³ de metanol durante 1 hora y media. Después del enfriamiento, el precipitado es separado por filtración, lavado con 10 50 cm³ de metanol y después con 150 cm³ de agua destilada y después se seca al aire a 20°C durante 20 horas. Se obtienen así 17,3 g de metoxi-1 nitro-5 isoquinoleina que funden a 135-136°C.

15 La cloro-1 nitro-5 isoquinoleina puede prepararse según el método descrito por B. ELPERN, J. Am. Chem. Soc. 68, 1436 (1.946).

Ejemplo 14

A 17,7 g de etilenodiamina en solución en 500 cm³ de cloruro de metileno se añaden 19,7 g de isotiocianato-8 metil-5 isoquinoleina. Se agita durante 20 horas a 20°C.

20 Después de la evaporación del disolvente, el aceite amarillo obtenido es tomado por 500 cm³ de etanol. Se calienta hasta reflujo y se añaden después 20 g de óxido mercuríco amarillo.

25 Después de 1 hora de calentamiento a reflujo, las sales de mercurio son separadas por filtración y lavadas por 50 cm³ de etanol hirviente. Se evaporan las soluciones etanólicas reunidas. El sólido amarillo obtenido es recuperado por 100 cm³ de agua destilada. Después de la filtración y lavado con 20 cm³ de agua destilada, el insoluble es secado a presión reducida (20 mm de 30 mercurio) a 20°C. Este producto es recuperado por 200 cm³ de iso-

propanol que contienen 5 % de agua, a ebullición. Después de la filtración en caliente, el producto que queda sobre el filtro es lavado con 50 cm³ de isopropanol al 5 % de agua, y después se disuelve en 20 cm³ de ácido clorhídrico 1 N. Después de la filtración sobre vidrio calcinado la solución es neutralizada mediante adición de 20 cm³ de sosa 1 N. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava por 20 cm³ de agua y después se seca a presión reducida (20 mm de mercurio a 20°C y después 0,1 mm de mercurio a 60°C).

10 Se obtienen así 2,4 g de (dihidro-4,5 imidazoli-2) amino-8 metil-5 isoquinoleina que funden a 261°C.

La isotiocianato-8 metil-5 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

15 A 32,4 g de N,N'-tiocarbonildiimidazol en solución en 450 cm³ de cloruro de metileno, se añaden 27 g de amino-8 metil-5 isoquinoleina a 20°C.

20 Se agita durante 20 horas a 20°C. Se concentra la solución y después se purifica el residuo por filtración cromatográfica sobre una columna (altura 51 cm; diámetro 5 cm) que contiene 500 g de sílice eluyendo con 1 litro de cloruro de metileno.

25 Se concentran las fracciones de elución que contienen el producto purificado y se seca el sólido obtenido a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 19,7 g de isotiocianato-8 metil-5 isoquinoleina que funden a 58°C.

La amino-8 metil-5 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

30 A 2 g de paladio sobre negro al 10 % en suspensión en 400 cm³ de ácido acético se añaden 33 g de metil-5 nitro-8 isoquinoleina y después se hace pasar una corriente de hidrógeno

durante 5 horas.

Después de la filtración sobre vidrio calcinado revestido con un agente de filtración, y lavado con 100 cm³ de agua destilada, la solución es concentrada y después el residuo es recuperado por 100 cm³ de agua. La solución es neutralizada por adición de sosa 1 N. El sólido que precipita se separa por filtración, se lava con 20 cm³ de agua destilada y después se seca a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C.

Se obtienen así 26,6 g de amino-8 metil-5 isoquinoleina que funden a 136°C.

La metil-5 nitro-8 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

Se añaden por fracción 24,8 g de metil-5 isoquinoleina a 135 cm³ de ácido sulfúrico (d = 1,83) enfriado a 0°C.

A la solución obtenida mantenida a 0°C se añaden por fracciones en una hora y media, 19,2 g de nitrato de potasio.

Se mantiene la agitación durante 30 minutos a 5°C y después durante 1 hora y media a 20°C.

Se vierte sobre 600 g de hielo con agitación. Se neutraliza por adición de amoníaco (d = 0,92) enfriando a 0°C. Se obtiene un precipitado que se separa por filtración, se lava con 250 cm³ de agua y después se seca a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 33 g de metil-5 nitro-8 isoquinoleina que funden a 78°C.

La metil-5 isoquinoleina puede prepararse por el método de V.M. RODIONOV, Zhur. Obschei Khim. 27, 734 (1.957) (Chem. Abstr. 51, 16475 g (1.957)).

Ejemplo 15

Se agita a 20°C una solución de 10 g de isotiocianato -5 dimetilamino-1 isoquinoleina y 7,8 g de etilendiamina en 200

cm³ de cloruro de metileno durante 20 horas. Se concentra a presión reducida (20 mm de mercurio), y después se calienta el residuo obtenido en 200 cm³ de etanol a reflujo en presencia de 10 g de óxido mercuríco amarillo durante 1 hora y media. Se filtra en caliente el sulfato de mercurio, y se deja enfriar el filtrado a 20°C. Los cristales obtenidos se separan por filtración, se lavan con 40 cm³ de etanol y después 60 cm³ de agua destilada. Se disuelven estos cristales en 50 cm³ de ácido clorhídrico 2 N y se añade 0,1 g de negro decolorante. Después de la filtración, la solución es alcalinizada mediante adición de 25 cm³ de solución de sosa 4 N. Después de una hora de enfriamiento a 0°C, el precipitado es separado por filtración, lavado con 60 cm³ de agua destilada y después secado a presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 20°C durante 20 horas. Se obtienen así 4,9 g de (di-
hidro-4,5 imidazolil-2) amino-5 dimetilamino-1 isoquinoleina que funden a 215-216°C.

La isotiocianato-5 dimetilamino-1 isoquinoleina puede obtenerse a partir de la cloro-1 nitro-5 isoquinoleina. A este efecto, se prepara:

20 - 10,2 g de isotiocianato-5 dimetilamino-1 isoquinoleina que funden a 53-55°C a partir de 9,3 g de amino-5 dimetilamino-1 isoquinoleina y 11 g de N,N'-tiocarbonildiimidazol en 200 cm³ de cloruro de metileno,

25 - 9,3 g de amino-5 dimetilamino-1 isoquinoleina en forma de un aceite por reducción de 12,5 g de dimetilamino-1 nitro-5 isoquinoleina en 250 cm³ de ácido acético por hidrógeno en presencia de 1 g de paladio sobre negro al 10 %,

30 - 12,5 g de dimetilamino-1 nitro-5 isoquinoleina que funden a 120°C por calentamiento de 13 g de cloro-1 nitro-5 isoquinoleina con 17 g de dimetilamina en 180 cm³ de acetoni-

10.

La cloro-1 nitro-5 isoquinoleina puede prepararse según el método descrito por B. ELPERN, J. Am. Chem. Soc. 68, 1436 (1.946).

5 Ejemplo 16

Se agita a 20°C una solución de 7,2 g de isotiocianato-8 metoximetil-1 isoquinoleina y 5,6 g de etilenodiamina en 150 cm³ de cloruro de metileno durante 15 horas. Después de la concentración, se añade al residuo 100 cm³ de etanol y 7,5 g de óxido mercúrico. Se agita durante 2 horas a 20°C y después se calienta hasta reflujo, se filtra en caliente y se concentra el filtrado a presión reducida (20 mm de mercurio). Se recupera el residuo con 50 cm³ de agua destilada. Se filtra y se concentra el filtrado a presión reducida (20 mm de mercurio) hasta un volumen de 5 cm³. Se separa por filtración el sólido formado y se lava la torta con 4 cm³ de agua. Esta torta es solubilizada en 40 cm³ de solución de ácido clorhídrico 1 N. Se filtra la solución turbulenta y después se alcaliniza el filtrado con 40 cm³ de solución de sosa 1 N. Se extrae con 80 cm³ de cloroformo. Después de secarse sobre 10 g de sulfato de magnesio y tras la filtración el extracto clorofórmico es concentrado a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. El residuo es recuperado en 160 cm³ de acetonitrilo hirviente. Se filtra en caliente. Después del enfriamiento a 20°C, se separa por filtración los cristales formados, se les lava con 20 cm³ de acetonitrilo y se les seca a presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 40°C durante 2 horas. Se obtienen así 2,45 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-8 metoximetil-1 isoquinoleina que funden a 188-190°C (con descomposición).

La isotiocianato-8 metoximetil-1 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

30

Se agita a 20°C una solución de 13 g de amino-8 metoximetil-1 isoquinoleína y 15 g de N,N'-tiocarbonildiimidazol en 130 cm³ de cloruro de metileno durante 20 horas. La solución es cromatografiada sobre una columna de 250 g de sílice (altura: 27 cm, diámetro: 5 cm) eluyendo con 3.000 cm³ de cloruro de metileno. Se concentra el eluado a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 7,2 g de isotiocianato-8 metoximetil-1 isoquinoleína que funden a 90°C.

La amino-8 metoximetil-1 isoquinoleína puede prepararse del siguiente modo:

A una solución de 28,6 g de bromo-5 metoximetil-1 nitro-8 isoquinoleína en 570 cm³ de etanol a reflujo adicionada de 6 g de paladio sobre negro al 4 %, se añaden, en 30 minutos, 58,7 g de hidrato de hidrazina. Se mantiene el reflujo durante 2 horas después del final de la adición. Después de la filtración del catalizador, la solución alcohólica es concentrada a presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo es extraído mediante una mezcla de 50 cm³ de agua y 100 cm³ de éter. La fase orgánica, secada en presencia de 15 g de sulfato de magnesio y después filtrada, es concentrada a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 17 g de amino-8 metoximetil-1 isoquinoleína que funden a 72-75°C.

La bromo-5 metoximetil-1 nitro-8 isoquinoleína puede prepararse del siguiente modo:

A una solución enfriada a 0°C de 26 g de bromo-5 metoximetil-1 isoquinoleína en 120 cm³ de ácido sulfúrico concentrado se añade, por fracciones, 11,4 g de nitrato de potasio. Después del final de la adición se mantienen la temperatura a 0°C, durante 30 minutos y después a 20°C durante 1 hora y media. Se vierte a continuación sobre 600 g de hielo picado y se neutraliza

mediante 400 cm³ de solución de amoníaco 11 N. Se filtra el precipitado obtenido, se lava la torta con 400 cm³ de agua destilada y se seca al aire durante 20 horas. Se obtienen así 28,6 g de bromo-5 metoximetil-1 nitro-8 isoquinoleína que funden a 136-137°C.

La bromo-5 metoximetil-1 isoquinoleína puede prepararse del siguiente modo:

Se calienta a reflujo una mezcla de 40 g de bromo-5 - bromometil-1 isoquinoleína y 12 g de metilato de sodio en 400 cm³ de metanol durante 30 minutos. Se concentra la solución obtenida y se recupera el residuo obtenido por 100 cm³ de agua destilada. Se filtra el precipitado obtenido, se lava la torta con 100 cm³ de agua destilada y se seca a 20°C a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtienen así 26,2 g de bromo-5 metoximetil-1 isoquinoleína que se funden a 72°C.

La bromo-5 bromometil-1 isoquinoleína puede prepararse del siguiente modo:

Se calienta a reflujo una mezcla de 89 g de bromo-5 metil-1 isoquinoleína, 126 g de N-bromosucinimida y 4,5 g de peróxido de benzoilo en 2.200 cm³ de tetracloruro de carbono durante 16 horas. Se filtra la suspensión obtenida y se lava la torta con 400 cm³ de tetracloruro de carbono. El filtrado es vertido sobre una columna de 1.000 g de sílice (diámetro 9,5 cm; altura 32 cm). Se eluye con 1.600 cm³ de cloruro de metileno. El eluado es concentrado a presión reducida y se obtienen así 55 g de bromo-5 bromometil-1 isoquinoleína que funden a 116-117°C.

La bromo-5 metil-1 isoquinoleína puede prepararse del siguiente modo:

A 117 g de metil-1 isoquinoleína se añaden por pequeñas porciones, en 30 minutos, 226 g de cloruro de aluminio anhidro, -

variando la temperatura del medio reaccional de 30 a 120°C. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 80°C se añade en dos horas y media, 28,7 cm³ de bromo y después se mantiene - todavía durante 2 horas a esta misma temperatura. Después del enfriamiento a una temperatura próxima del 20°C, la mezcla reaccional es vertido sobre 2,5 kg de hielo picado. Se añaden entonces 900 cm³ de una solución de sosa 10 N. El producto que precipita parcialmente es extraído mediante 1,5 litros y después dos veces 500 cm³ de eter etílico. Las capas orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y concentración en seco, el residuo es lavado sobre filtro mediante - 500 cm³ y después cinco veces mediante 100 cm³ de hexano y secado a presión reducida. Se obtienen así 86,5 g de bromo-5 metil-1 - isoquinoleína que funden a 98°C.

El lavado es concentrado y secado y el residuo es recuperado mediante 100 cm³ de hexano. El insoluble es separado por filtración, lavado mediante 50 cm³ de eter de petróleo, tres veces, y después secado. Se obtienen así 21 g de bromo-5 metil-1 isoquinoleína que funden a 94°C.

Ejemplo 17

A 10 g de etilenodinamina en 350 cm³ de etanol anhidro se añaden 20,7 g de óxido mercúrico amarillo. Se calienta a reflujo y se añade gota a gota 6,2 g de isotiocianato-8 dimetil-1, 5 isoquinoleína en solución en 60 cm³ de tetrahidrofurano.

Se mantiene el reflujo durante 1 hora y media. Se filtra en caliente para separar las sales de mercurio y se las lava mediante 50 cm³ de etanol hirviente. Se concentran las soluciones etanólicas, y el residuo es recuperado mediante 200 cm³ de agua destilada.

Se separa por filtración el producto insoluble y se le

lava con 50 cm³ de agua. El filtrado es acidificado hasta un pH de 3 por ácido clorhídrico 11 N y después tratado con negro decolorante. El filtrado es llevado a un pH próximo de 9 mediante adición de una solución de sosa 10 N. Se extrae con 500 cm³ de cloruro de metileno. El extracto clorometilénico es secado sobre sulfato de sodio y después concentrado.

El sólido amarillo obtenido es cromatografiado sobre columna (altura 13 cm; diámetro 1,5 cm) que contiene 20 g de alúmina y eluido mediante cloruro de metileno. Se concentra en seco las fracciones de elución que contienen el producto. Se recupera mediante un mínimo de isopropanol hirviente. Se obtiene una solución que es tratada por negro decolorante. Después de la filtración se deja enfriar el filtrado y se ceba por rascadura. Después de algunas horas en reposo a 0°C los cristales son separados por filtración, lavados con 5 cm³ de éter etílico y secados a presión reducida. Los cristales son recuperados por 20 cm³ de acetonitrilo hirviente y la solución es tratada por negro decolorante y después filtrada en caliente. El filtrado es enfriado hacia 20°C y después se ceba la cristalización. Después de un reposo de varias horas a 20°C, los cristales son separados por filtración y después lavados por 2 cm³ de acetonitrilo.

El producto obtenido es secado a presión reducida (20 mm de mercurio a 20°C y después 0,5 mm de mercurio a 60°C). Se obtienen así 0,7 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-8 dimetil-1,5 isoquinoleína que funden a 182°C.

La isotiocianato-8 dimetil-1,5 isoquinoleína puede prepararse del siguiente modo:

A 6,4 g de amino-8 dimetil-1,5 isoquinoleína en 100 cm³ de cloruro de metileno se añaden 8 g de N,N'-tiocarbonildiimidazol. Se agita durante 20 horas a 20°C. Se concentra en seco la -

mezcla reaccional y el residuo es purificado por cromatografía sobre una columna (altura 24,5 cm; diámetro 2,7 cm) que contiene 70 g de sílice eluyendo por cloruro de metileno. Se concentran en seco las fracciones que contienen el producto purificado.

5 Se seca el sólido obtenido a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 6,2 g de isotiocianato-8 dimetil-1,5 isoquinoleina que funden a 124°C.

La amino-8 dimetil-1,5 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

10 A 8,2 g de dimetil-1,5 nitro-8 isoquinoleina en solución en 70 cm³ de ácido acético, se añaden 2 g de paladio sobre negro al 10 %. Después de haber purgado el aparato con nitrógeno se hace burbujear en la suspensión una corriente de hidrógeno. Se agita en estas condiciones durante 3 horas. Se purga el aparato con nitrógeno. Se filtra y se concentra el filtrado en seco.

15 Se recupera el residuo por 500 cm³ de agua helada y se lleva el pH próximo a 8 mediante adición de amoníaco 10 N. Se deja reposar durante 2 horas a 0°C y después se separan los cristales por filtración y se les lava con 45 cm³ de agua. Después del secado al aire y después bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C, se obtienen 6,4 g de amino-8 dimetil-1,5 isoquinoleina que funden a 158°C.

La dimetil-1,5 nitro-8 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

25 A 28,8 g de dimetil-1,5 isoquinoleina en solución en 140 cm³ de ácido sulfúrico concentrado se añaden por pequeñas cantidades, en 3 horas, 20,8 g de nitrato de potasio. Se agita durante 2 horas a 20°C.

30 Se vierte la solución sobre 2 kg de hielo picado y se neutraliza por adición de amoníaco 10 N. Un producto obscuro pre

5 cipita que se separa por filtración, se lava por 400 cm³ de agua destilada, se seca al aire, y después se recupera por dos litros de éter etílico. El insoluble se filtra y el filtrado concentrado en seco. El residuo es vivamente agitado con 30 cm³ de óxido de diisopropilo. Se separa el insoluble por filtración y después se le seca a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 18,4 g de dimetil-1,5 nitro-8 isoquinoleina que funden a 120°C.

10 La dimetil-1,5 isoquinoleina puede obtenerse mediante el método de ERNST SPATH et coll., Ber. 63 B, 134 - 141 (1.930).

Ejemplo 18

15 A 6,7 g de isotiocianato-8 metiltio-5 isoquinoleina en solución en 100 cm³ de cloruro de metileno, se añaden 6 cm³ de etileno-diamina y se agita durante 20 horas a 20°C. Después de la concentración, el residuo es recuperado por 100 cm³ de etanol. Se calienta a reflujo, se añaden 7 g de óxido mercuríco amarillo y se continúa el reflujo durante 3 minutos. Se agita durante todavía 30 minutos haciendo que la temperatura llegue a 20°C. Se calienta de nuevo a reflujo y se filtra en caliente las sales de mercurio, que son lavadas por 20 cm³ de etanol. Las soluciones etanólicas son concentradas. El residuo es agitado vigorosamente con 50 cm³ de agua. El insoluble es separado por filtración, lavado por 30 cm³ de agua y después recuperado por 250 cm³ de acetónitrilo hirviente. Después de la filtración en caliente y enfriamiento del filtrado, cristaliza un producto amarillo. Se separan los cristales por filtración, se les lava por 30 cm³ de acetónitrilo y se les seca por presión reducida (20 mm de mercurio a 20°C y después 0,1 mm de mercurio a 40°C).

30 Se obtienen así 3,4 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) - amino-8 metiltio-5 isoquinoleina que funden a 212-214°C.

La isotiocianato-8 metiltio-5 isoquinoleina puede prepararse del siguiente modo:

5 A 6,5 g de amino-8 metiltio-5 isoquinoleina en solución en 100 cm³ de cloruro de metileno se añaden 8,2 g de N,N'-tio-carbonildiimidazol y se agita durante 20 horas a 20°C. Después de la evaporación del disolvente, el residuo es cromatografiado sobre una columna (altura 32 cm; diámetro 3,5 cm) que contiene 110 g de sílice. Se eluye con cloruro de metileno. Las fracciones que contienen el producto purificado son reunidas y concentradas en seco.

10 El producto obtenido es secado a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 6,7 g de isotiocianato-8 metiltio-5 isoquinoleina que funden a 124°C.

Ejemplo 19

15 A 1 g de isotiocianato-8 dimetiltio-5,7 isoquinoleina en solución en 50 cm³ de cloruro de metileno se añaden 0,8 cm³ de etilendiamina. Se agita durante 20 horas a 20°C. Después de la concentración, el residuo es recuperado por 50 cm³ de etanol. Se calienta a reflujo y después se añade 1 g de óxido mercuríco amarillo. Se mantiene a reflujo 3 minutos y se agita durante toda
20 via 30 minutos dejando que la temperatura vaya a 20°C. Se calienta de nuevo a reflujo y se filtra en caliente las sales de mercurio, que son lavadas con 10 cm³ de etanol. Las soluciones etanólicas son concentradas en seco. El residuo es recuperado por 20
25 cm³ de agua.

Se separa el insoluble por filtración, se le lava por 20 cm³ de agua, y después se le seca a presión reducida (20 mm - demercurio) a 20°C. Se obtiene así 0,85 g de (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-8 dimetiltio-5,7 isoquinoleina que funden a 206°C.

30 La isotiocianato-8 dimetiltio-5,7 isoquinoleina puede

prepararse del siguiente modo:

5 A 2 g de amino-8 dimetiltio-5,7 isoquinoleina en solución en 30 cm³ de cloruro de metileno, se añaden 1,95 g de N,N'-tiocarbonildiimidazol. Se agita durante 20 horas a 20°C. Después de la evaporación del disolvente, el residuo es cromatografiado sobre una columna (altura 20 cm; diámetro 3 cm) que contiene 50 g de sílice, eluyendo con cloruro de metileno.

10 Las fracciones que contienen el producto purificado son reunidas y concentradas. El producto obtenido es secado a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 1 g de isotiocianato-8 dimetiltio-5,7 isoquinoleina que funden a 144°C.

La amino-8 metiltio-5 isoquinoleina y la amino-8 dimetiltio-5,7 isoquinoleina pueden prepararse del siguiente modo:

15 Se hace burbujear a 0°C, hasta saturación, metilmercaptan en 125 cm³ de etanol que contiene 12,7 g de metilato de sodio. Se añaden 24,1 g de bromo-5 nitro-8 isoquinoleina. Se agita durante 16 horas a 20°C y después se calienta durante 20 minutos a reflujo. Después de la evaporación del disolvente, el residuo es recuperado simultáneamente con gran agitación por 200 cm³ de cloruro de metileno y 200 cm³ de agua destilada. Se decanta la fase orgánica y se extrae la capa acuosa por 200 cm³ de cloruro de metileno.

25 Las capas orgánicas reunidas son lavadas por 200 cm³ de agua y secadas sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración del disolvente, el residuo es cromatografiado sobre una columna (altura 25 cm; diámetro 5 cm) que contiene 250 g de sílice eluyendo, por fracciones de 250 cm³, en primer lugar con 5 litros de cloruro de metileno y después con 1 litro de una mezcla
30 cloruro de metileno-metanol al 2 % de metanol. Estas fracciones

son concentradas en seco y el producto es secado a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. Se obtiene así 7,1 g de amino-8 dimetiltio-5,7 isoquinoleina que funden a 120°C.

5 Continuando la elución mediante 1,5 litros de una -
mezcla cloruro de metileno-metanol al 4 % de metanol se obtiene,
después de la concentración en seco y secado a presión reducida
(20 mm de mercurio) a 20°C, 6,5 g de amino-8 metiltio-5 isoqui-
noleina que funden a 126°C.

Ejemplo 20

10 Se calienta una mezcla de 4,68 g de isoquinolil-5 di-
tíocarbomato de metilo y 3,6 g de etilendiamina en 100 cm³ de
etanol durante 1 hora y media a reflujo. Se añaden entonces 5 g
de óxido mercuríco y calienta de nuevo a reflujo durante 3 horas
y media. Después de la filtración en caliente, el filtrado es
15 concentrado a presión reducida (20 mm de mercurio). Se recupera
el residuo obtenido por 30 cm³ de agua destilada bajo agitación
durante 1 hora. El insoluble se separa por filtración, se lava
con 30 cm³ de agua destilada y después se seca a presión reduci-
da (0,2 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 2,6 g de (dihí-
dro-4,5 imidazolil-2) amino-5 isoquinoleina que funden a 191-
20 192°C.

La isoquinolil-5 ditíocarbomato de metilo puede prepara-
rarse del siguiente modo:

25 A una suspensión de 32,1 g de isoquinolil-5 ditíocarba-
mato de trietilamonio en 100 cm³ de acetonitrilo, se añade gota
a gota una solución de 15,6 g de yoduro de metilo en 25 cm³ de
acetonitrilo manteniendo la temperatura a 30-35°C. Se continúa
el calentamiento una hora y media después del final de la adición.

30 Se añade la mezcla reaccional 200 cm³ de agua y 200 cm³
de cloruro de metileno. El sólido que precipita se separa por fil

tración, se lava con 60 cm³ de cloruro de metileno y después con 60 cm³ de agua. Se seca a 20°C a presión reducida (0,2 mm de mercurio) durante 20 horas. Se obtiene así 12,2 g de isoquinolil-5 ditiocarbamato de metilo que funde a 188°C.

5 La isoquinolil-5 ditiocarbamato de trietilamonio puede prepararse del siguiente modo:

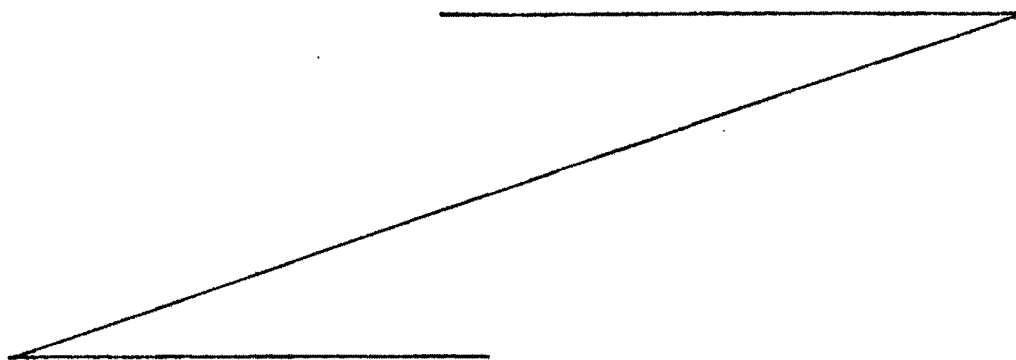
A una suspensión de 72 g de amino-5 isoquinoleina en 90 cm³ de acetonitrilo y 50,5 g de trietilamina se añade gota a gota 56,7 g de sulfuro de carbono, calentando a 30°C.

10 Después del enfriamiento a 0°C, se separa por filtración el sólido cristalizado, se lava la torta por 200 cm³ de éter y se seca a 20°C a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtienen así 132 g de isoquinolil-5 ditiocarbamato de trietilamonio que funden a 142°C.

15 Ejemplo 21

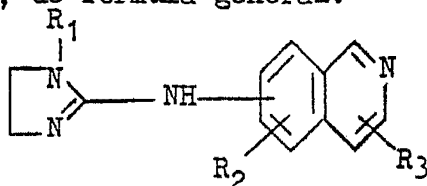
Operando de la misma manera, puede obtenerse la bromo-7 (dihidro-4,5 imidazolil-2) amino-8 metil-5 isoquinoleina que funde a 282 - 283°C.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

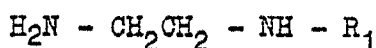
1.- Procedimiento de preparación de un nuevo derivado de la isoquinoleína, de fórmula general:



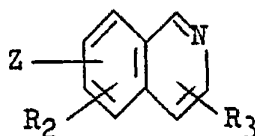
10 en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno ó un radical hidroxialquilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, situándose el grupo imidazolinil-2 amino en posición -4, -5, -6, -7 ó -8 de la isoquinoleína, y los símbolos R_2 y R_3 idénticos ó diferentes se sitúan en las posiciones restantes del núcleo isoquinoleína y representan cada uno un átomo de hidrógeno ó de halógeno ó un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiloalquilo cada una de cuyas partes alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono ó dialquilamino cada una de cuyas partes alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar una etilenodiamina de fórmula general:

15

20



en la que R_1 se define como anteriormente, sobre un derivado de la isoquinoleína de fórmula general:



en las que R_2 y R_3 se definen como anteriormente y Z que está situado en la posición -4, -5, -6, -7 ó -8 de la isoquinoleína, representa un radical alquil-2 isotiocureido, alquiltiotiocarbonilamino ó isotiocianato, y después se aísla el producto obtenido eventualmente en forma de sal de adición con un ácido,

30

2.- Procedimiento de preparación de un nuevo derivado de la isoquinoleina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 41 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

15 ENE 1930

Madrid

L. M. BONEZ ADEBB Y PUMBU
a. o. Firmador J. Suarez Diaz

