

204264

PATENTE DE INVENCION

9.0 284  
CIBA, Case 2860/E.



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de compuestos de isoquinolina"

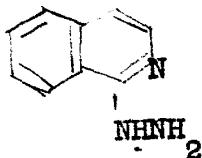
SOLICITANTE: C I B A, Société Anonyme, domiciliada en  
BASILEA, Suiza.

Forma objeto de la presente invención la obtención de isoquinolinas que pose n en posición "1" el grupo hidrazino, así como la obtención de sus productos de reacción con compuestos carbonílicos orgánicos y de sus sales. El radical de isoquinolina puede también tener sustituyentes, por ejemplo grupos alquilo, oxi o amino, libres o sustituidos, o átomos de halogeno.

Los compuestos citados pose n valiosas propiedades farmacológicas. Así, por ejemplo provocan un descenso duradero de la tensión arterial. Particularmente valiosa es la



1-idrazino-isoquinolina, de la fórmula



204264

y sus sales.

15. Se obtienen los nuevos compuestos de isoquinolina, si se forma el grupo de hidrazina en isoquinolinas que muestran en posición "1" un sustituyente susceptible de ser transformado en el grupo hidrazino, y se hace eventualmente reaccionar los compuestos así obtenidos con compuestos orgánicos de carbonilo.
20. Así, por ejemplo, se pueden poner en reacción con hidrazina las isoquinolinas que poseen en posición "1" un sustituyente capaz de ser sustituido, por ejemplo, un oxigrupo esterificado, especialmente un átomo de halógeno o un oxigrupo eterizado, como un grupo fenoxi, o un grupo mercapto eterizado, como un grupo metilomercapto, o bien un grupo amino, libre o sustituido. Se pueden utilizar en concepto de materias primas las siguientes isoquinolinas: 1-cloro-isoquinolina; 1-cloro-7-metilo-isoquinolina; 1-metilomercapto-isoquinolina; 1-fenoxi-isoquinolina; 1-amino-isoquinolina;
25. 1-piperidino-isoquinolina; 1-butilamino-isoquinolina; 1-7-dicloroisoquinolina o bien 1-cloro-7-metoxi-isoquinolina. La hidrazina puede emplearse también en forma de sus sales, y la reacción se realizará adecuadamente en presencia de diluyentes, eventualmente también en presencia de agentes de condensación
30. pudiendo trabajar además en presencia de catalizadores, tales como polvo de cobre.
- 35.

Otra forma de realización del procedimiento según



204264

40. la invención consiste en el hecho de que se tratan las isoquinolinas, que poseen en posición "1" un sustituyente transformable mediante reducción en el grupo hidrazino, por ejemplo un grupo nitroamino, con agentes reductores. Se puede realizar la reducción por ejemplo, catalíticamente, o bien con polvo de cinc en presencia de lejía de sosa cáustica.

45. Para la reacción con los compuestos de hidrazina así obtenidos, se emplean compuestos orgánicos de carbonilo, es decir aldehidos o cetonas.

En tanto las materias primas, necesarias para realizar las citadas reacciones, no sean conocidas, podrán obtenerse según los métodos usuales.

50. Según sea el método de trabajo, se obtienen las nuevas hidrazino-isoquinolinas en forma de sus bases o sales. De las bases se pueden formar sales terapéuticamente utilizables, tales como de ácidos halogenohídricos, del ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, oxálico, málico, 55. cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, oxietanosulfónico, benzóico, salicílico, p-aminosalicílico o toluólico.

En el siguiente ejemplo se describirá la invención más detalladamente rigiendo entre la parte en peso y la parte volumétrica la misma relación existente entre el grano y el centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

#### EJEMPLO

65. 10 partes en peso de 1-cloro-isoquinolina se calientan durante 6 horas, en recipiente cerrado, a 100-110° C. en una mezcla de 25 partes vol. de hidrato de hidrazina y 50 partes vol. de alcohol etílico. Después de enfriar se aspira



separando el producto de reacción que cristaliza en agujas enmarañadas, Representa la 1-hidrazino-isoquinolina casi pura de la fórmula

70.

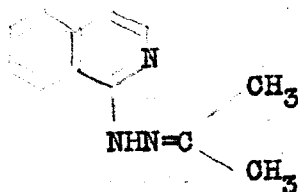


Para su completa purificación se puede recrystallizar la base libre en éster acético y funde entonces a unos 172° C. El cloruro se obtiene mediante disolución de 1 parte en peso de 1-hidrazino-isoquinolina en 10 partes vol. de ácido clorhídrico 2 veces normal, en caliente, y cristalización al enfriarse. Permite su recrystallización en alcohol etílico y funde entonces a 247-248° C.

75.

2 partes en peso de la base libre se disuelven en 25 partes vol. de solución de acetato sódico 2 veces normal, adicionando 2 partes vol. de acetona. Se separa una masa aceitosa que se vuelve cristalina al frotar, representando la 1-isopropilideno-2-isoquinolilo-(1')-hidrazina, de la fórmula

85.



que, recrystallizada en ciclohexano, funde a 105-106° C.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse

90.



204264

- constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente
95. presentada en Suiza con fecha 6 de Julio de 1951, n<sup>o</sup> 69.471, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España:
100. "Procedimiento para la obtención de compuestos de isoquinolina"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1<sup>o</sup>.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isoquinolina, caracterizado porque se forma el grupo de hidrazina en isoquinolinas que muestran en posición "1" un sustituyente susceptible de ser transformado en el grupo hidrazino, y se
105. hace eventualmente reaccionar los compuestos así obtenidos con compuestos orgánicos de carbonilo y/o porque se transforman, si así se desea, las bases obtenidas en sus sales.
- 2<sup>o</sup>.- Procedimiento según reivindicación 1<sup>a</sup>,
110. caracterizado porque se ponen en reacción con hidrazina las isoquinolinas que en posición "1" poseen un sustituyente susceptible de ser sustituido.
- 3<sup>o</sup>.- Procedimiento según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se tratan con agentes reductores las iso-
115. quinolinas que en posición "1" poseen un sustituyente transformable mediante reducción en el grupo hidrazino.
- 4<sup>o</sup>.- Procedimiento según reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se pone en reacción la 1-hidrazino-isoquinolina con compuestos orgánicos de carbonilo.



204264

120.

5<sup>a</sup>.-Procedimiento para la obtención de compuestos de isoquinolina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 de junio de 1952.

C I B A, Société Anonyme,

P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET

