

Geigy,  
2278/GC 196



1966

52645

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
H-HETEROCICLOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY  
A.G., residente en BASILEA (Suiza)

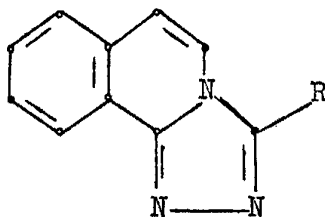
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos N-heterociclos, así como a estos compuestos y a sus sales de adición de ácido como nuevas materias.

5.

Los N-heterociclos de la fórmula general I,



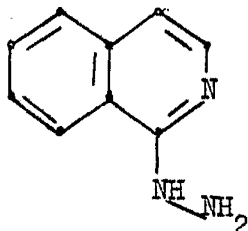


en la que

R significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

5. no se conocían hasta el presente. Como ahora se ha hallado sorprendentemente, tales compuestos y sus sales de adición de ácido poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Son de significación sus acciones cardiovasculares y en esencial sus acciones dilatantes de las coronarias.

10. La reacción según la invención se caracteriza porque se hace reaccionar en presencia o ausencia de un disolvente inerte, y en caso necesario en presencia de una base orgánica, sobre una 1-hidracino-isoquinoleína de la fórmula II,



15. un compuesto de la fórmula general III



en la que



- R significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior y,  
N significa el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior, un átomo de halógeno o el radical R-CO-O-,
- 5.

y el compuesto obtenido de la fórmula general I, en caso deseado, se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal admisible farmacéuticamente.

- La reacción descrita parte de compuestos conocidos.
10. La reacción se efectúa ventajosamente en caliente, es decir, lo mejor a temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Si durante la reacción se libera un ácido, este debe neutralizarse mediante adición de una base. Como bases son apropiadas bases orgánicas terciarias,
15. como por ejemplo piridina, quinoleína, además trialkilaminas, como por ejemplo trietilamina. La reacción puede efectuarse en presencia o ausencia de un disolvente inerte. Ejemplos para tales disolventes son los hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno, xileno, además hidrocarburos hidrogenados, como tetracloroetano y clorobenceno,
20. así como también éteres, como éter dimetílico de dietilenglicol, dioxano y similares.

- Una forma de realización esencial del procedimiento según la invención reside en la preparación del cuerpo de base del nuevo sistema eterocíclico, s-triazolo[3,4-a]isoquinoleína, en donde se deja reaccionar bajo calentamiento a la l-hidracinoisoquinoleína con ácido fórmico.
- 25.



Para ello se utiliza vantageosamente un ácido fórmico de alto tanto por ciento, en exceso, que puede utilizarse simultáneamente como disolvente.

5. Otra forma de realización esencial del procedimiento según la invención para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, en la R significa un radical alquílico inferior, se caracteriza, porque se hace reaccionar bajo calentamiento y en presencia de una base, l-hidracinoisoquinoleína con un anhídrido de un ácido carboxílico inferior de la fórmula general IV



en la que

R significa un radical alquílico inferior.

15. Otra variante del procedimiento según la invención para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, en la que R significa un radical alquílico inferior, consiste en que se hace reaccionar en presencia de una base orgánico terciaria y bajo calentamiento, l-hidracinoisoquinoleína con un haluro de un ácido carboxílico inferior.

20. Otra variante del procedimiento según la invención para la preparación de compuestos de la fórmula general I consiste en que se hace reaccionar l-hidracinoisoquinoleína en un disolvente inerte, con una cetena de la fórmula general V,

25.

= 5 =



en la que

R' significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

5. y el producto intermedio obtenido se lleva al cierre del anillo mediante calentamiento o con un agente de condensación como oxiclорuro de fósforo.

10. La reacción descrita también puede realizarse en forma de fases al efectuar la ciclación del producto con el anillo no totalmente cerrado, mediante calentamiento con un agente deshidratante. Como tal puede entrar en consideración por ejemplo el oxiclорuro de fósforo.

15. En la presente solicitud se entiende bajo el término de "grupos alquílicos inferiores" un radical no ramificado o ramificado, de preferencia de hasta 6 átomos de carbono, asimismo un grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico, amílico, isoamílico, n-hexílico, etc.

20. Para la utilización como dilatadores de coronarias se pueden administrar parentérica u oralmente formas unitarias de dosis, que contienen, como sustancia activa, un compuesto de la fórmula general I', o una sal admisible farmacéuticamente de uno tales
25. compuestos. Tales formas unitarias de dosificación son



5. tabletas, cápsulas, polvo, suspensiones, soluciones, jarabes, etc. De valor especial son aquellas formas, que ceden la materia activa durante largo tiempo; pueden prepararse con el auxilio de uno cualquiera de los procedimientos conocidos.

Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca el procedimiento según la invención, sin embargo no lo limitan en ninguna forma. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

10. EJEMPLO 1.

s-triazolo /3,4-a/isoquinoleína

15. Una mezcla de 4,77 g de l-hidracino-isoquinoleína se hierve a reflujo bajo agitación, durante una hora en 20 cc de ácido fórmico al 90%. Se origina una solución clara, que se evapora bajo vacío hasta sequedad. El residuo sólido y blanco se fija en solución de bicarbonato sódico fuertemente diluida y luego se trata hasta reacción neutra con solución de bicarbonato sódico saturada. Se separa un precipitado blanco. Este se filtra, se seca, y recristaliza dos veces en benceno.
20. Así se obtiene la s-triazolo /3,4-a/isoquinoleína como cristales blancos de punto de fusión 113-117°.

EJEMPLO 2.

metansulfonato de s-triazolo /3,4-a/isoquinoleína

25. Se disuelven 169 mg de s-triazolo /3,4-a/isoqui-



- noleína en 10 cc de metanol y se adiciona 0,1 cc de ácido metansulfónico. Luego la solución se calienta al baño de vapor durante 10 minutos, se enfría y se trata con éter seco hasta que se realiza la cristalización.
5. Se enfría y se filtran los cristales precipitados. Así se obtienen 300 mg de metansulfonato, que funde a 201-204°.

EJEMPLO 3.

clorhidrato de s-triazolo/3,4-a/isoquinoleína

10. Se disuelven 85 mg de s-triazolo/3,4-a/isoquinoleína en 10 cc de metanol y se insufla gas clorhídrico seco por la solución, mientras que ésta se enfría en un baño de hielo. Cuando la solución está saturada con el gas clorhídrico, se adiciona un poco de éter seco.
15. La sal clorhidrato precipita en forma de agujas incoloras de punto de fusión 275-278°.

EJEMPLO 4.

3-metil-s-triazolo/3,4-a/isoquinoleína

20. A una solución, que consta de 100 cc de benceno, 40 cc de piridina, 24 cc de anhídrido del ácido acético se adiciona bajo agitación, 8 g de l-hidracino-isoquinoleína. Se forma un precipitado fino, amarillo claro. La mezcla se hierve a reflujo bajo exclusión de humedad durante 6 horas, con lo que se origina un líquido amarillo.
25. Se evapora esta solución en vacío con lo que se



origina un residuo cristalino blanco. Este se hierve con agua hasta que ya no se aprecia olor de piridina o de ácido acético.

5. La solución acuosa se evapora hasta sequedad bajo vacío y el residuo recristaliza en benceno. Los cristales se filtran y se obtiene mediante concentración del agua madre todavía más cristales. Los cristales se purifican y recristalizan bajo utilización de carbón animal en benceno/hexano, punto de fusión 170-172°.

10. EJEMPLO 5.

3-metil-s-triazolo[3,4-a]isoquinoleína

15. Se hierve a reflujo durante 16 horas a una mezcla que consta de 1 g de l-hidracino-isoquinoleína, 10 cc de piridina, 5 cc de cloruro acetílico y 50 cc de tolueno. La mezcla reaccional se enfría luego, se lava con solución de carbonato sódico y se evapora bajo vacío hasta sequedad. El residuo se hierve con agua hasta que ya no es apreciable olor de piridina y luego se evapora hasta sequedad bajo vacío. El residuo recristaliza en benceno/hexano bajo utilización de carbón animal y así se obtiene un producto incoloro de punto de fusión 170-172°.

20. Cuando se utiliza en el ejemplo anterior en lugar de cloruro acetílico, el cloruro de ácido representado bajo A en la siguiente tabla, se obtiene en lugar de la 3-metil-s-triazolo[3,4-a]isoquinoleína, la s-triazolo[
- 25.



3,4-aisoquinoleína sustituida en la posición 3 mediante el radical alquílico representado bajo B en la siguiente tabla:

T A B L A

	A	B
5.	a) Cloruro del ácido n-butírico	N-propil-alquilo
	b) Cloruro del ácido iso-butírico	Iso-propil-alquilo
	c) Cloruro del ácido n-valérico	N-butil-alquilo
	d) Cloruro del ácido iso-valérico	Iso-butil-alquilo
10.	e) Cloruro de n-hexanoilo (cloruro del ácido caprónico)	N-pentil-alquilo.

EJEMPLO 6.

3-etil-s-triazolo/3,4-aisoquinoleína

15. Una mezcla de 8 g de 1-hidracinoisoquinoleína, 24 cc de anhídrido del ácido propiónico, 40 cc de piridina absoluta y 100 de benceno se hierven durante 4 horas bajo reflujo y bajo exclusión de humedad. La solución resultante se concentra luego bajo vacío hasta sequedad. Se adiciona agua al residuo y la solución se concentra todavía una vez hasta sequedad. El residuo se trata con éter, sobre el cual se forman cristales blancos, que se filtran y secan. Recristaliza por sí solo

20. una vez en hexano-benceno y todavía una vez en benceno, después de lo cual se obtienen cristales incoloros, que funden a 75-77°.

25.



EJEMPLO 7.

3-n-hexil-s-triazolo/3,4-a/isoquinoleína

5. A una solución agitada de 50 cc de benceno y 20 cc de piridina se adicionan primero un exceso de cloruro de ácido onántico y luego 4 g de l-hidracino-isoquinoleína. La mezcla originada se hierve luego a reflujo durante 5 horas bajo exclusión de humedad. Después se enfría y se separa un precipitado blanco, que se filtra. Lo filtrado se evapora hasta sequedad y da un aceite amarillo claro. Mediante tratamiento de este aceite con éter se obtienen cristales blancos de punto de fusión 119-122°. Las aguas madres etéricas se evaporan hasta sequedad, se fijan en cloroformo y la solución clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y a continuación se evapora hasta sequedad.
10. El aceite originado se fija en éter, se adiciona un poco de hexano a la solución de éter y se enfría. Con ello se separa por cristalización otro producto final, que tiene un punto de fusión 118-121° y que muestra el mismo espectro infrarrojo que el primer precipitado de cristales.
- 15.
- 20.

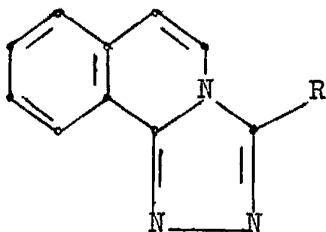


N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense, serial nº 504.093, del 23 de Octubre de 1965.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos N-heterociclos de la fórmula general I



en la que

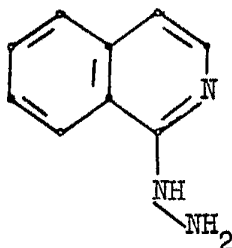
R significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,

10.

así como sus sales de adición de ácido caracterizado



porque, en caso necesario en presencia de una base terciaria, en presencia o ausencia de un disolvente inerte, se hace reaccionar sobre l-hidracino-isoquinoleína de la fórmula II,



5. un compuesto de la fórmula general III



en la que

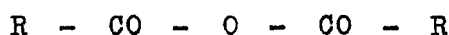
- R significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior y
10. X significa el grupo hidroxílico o un grupo alcoxi inferior, un átomo de halogeno o el radical R-CO-O-,
- y el compuesto obtenido de la fórmula general I, en caso deseado, se transforma con un ácido inorgánico u orgánico
15. en una sal admisible farmacéuticamente.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos de la fórmula I, en la que



R tiene la significación hidrógeno, caracterizado porque l-hidrazinoisoquinoleína se hace reaccionar, bajo calentamiento, con ácido fórmico.

5. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R significa un grupo alquílico inferior, caracterizado porque l-hidrazino-isoquinoleína se hace reaccionar bajo calentamiento en presencia de una base, con un anhídrido de un ácido carboxílico inferior de la fórmula general IV
- 10.



en la que

R significa un grupo alquílico inferior.

15. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R significa un grupo alquílico inferior, caracterizado porque l-hidracino-isoquinoleína se hace reaccionar en presencia de una base orgánica terciaria, bajo calentamiento, con un haluro de un ácido carboxílico inferior.
- 20.

5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R significa un grupo alquílico inferior, ca-



racterizado porque se hace reaccionar l-hidracinoisoqui-  
noleína, en un disolvente inerte, con una cetana de la  
fórmula general V



5. en la que

R' significa hidrógeno o un grupo alquílico  
inferior,

y el producto intermedio obtenido realiza el cierre de  
anillo mediante calentamiento o con un agente de conden-  
sación.

10.

6.- Procedimiento para la preparación de nuevos  
N-heterociclos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a  
máquina por una sola de sus caras.

15.

Madrid, a 22 OCT. 1966

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ