



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 204 310**

⑫ Número de solicitud: 200202064

⑮ Int. Cl.7: **C07D 217/24**
C25B 3/00

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **11.09.2002**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2004**

Fecha de la concesión: **24.11.2004**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.02.2005**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.02.2005

⑰ Titular/es: **Universidad de Alicante**
Ctra. S. Vicente del Raspeig, s/n
03690 Sant Vicente del Raspeig, Alicante, ES

⑰ Inventor/es: **Sánchez Sánchez, Carlos Manuel;**
Barba Valiente, Fructuoso y
Aldaz Riera, Antonio

⑰ Agente: **No consta**

⑮ Título: **Procedimiento de obtención de 4-isoquinolinol a partir de ácido 1-isoquinolínico o su carboxilato por métodos electroquímicos.**

⑮ Resumen:

Procedimiento de obtención de 4-isoquinolinol y alcoóxido-derivados a partir de ácido 1-isoquinolínico o su carboxilato por métodos electroquímicos.

La síntesis de 4-Isoquinolinol se realiza por electrorreducción de ácido 1-Isoquinolínico o su carboxilato en un medio compuesto por agua y/o disolvente orgánico con un electrolito disuelto.

En la síntesis se pueden utilizar muy diversos materiales como cátodos y ánodos. El catolito y anolito pueden estar separados o no por un diafragma o por una membrana selectiva o no selectiva. El catolito es una disolución acuosa o hidroalcohólica de ácido 1-Isoquinolínico o su carboxilato y un electrolito cualquiera. El anolito está formado por un electrolito cualquiera. La electrólisis se realiza entre 0 y 90°C, a un pH entre 0 y 14, con una densidad de corriente entre 1mA/cm² y 2A/cm² y/o un potencial de cátodo entre (-0.5)V y (-3.0)V frente al electrodo de referencia Ag/AgCl.

ES 2 204 310 B2

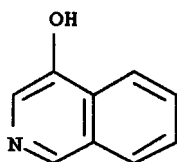
Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de 4-isoquinolinol y alcoxiderivados a partir de ácido 1-isoquinolínico o su carboxilato por métodos electroquímicos.

Objeto de la invención

Esta invención tiene por objeto la obtención del compuesto 4-Isoquinolinol a partir de ácido 1-Isoquinolínico o su carboxilato por métodos electroquímicos. El compuesto a obtener presenta la siguiente fórmula estructural:



Antecedentes de la invención

El 4-Isoquinolinol presenta una gran actividad antitumoral. Desde el punto de vista farmacológico presenta actividad sobre el sistema nervioso central del tipo hipnótico-sedante y miorelajante. Además, los dímeros formados por moléculas de 4-Isoquinolinol presentan propiedades como tintes fluorescentes.

El 4-Isoquinolinol puede utilizarse como reactivo de partida de otras síntesis, como es en el caso de la patente internacional WO 9721432 A1, donde se obtienen distintos compuestos con propiedades farmacológicas a partir del 4-Isoquinolinol. Es conocido también que el 4-Isoquinolinol presenta una especial reactividad en la posición (3), especialmente en reacciones del tipo aminación y halogenación. Además es susceptible de sufrir la ruptura del anillo bencénico mediante un proceso de oxidación, dando lugar a derivados multifuncionalizados.

Hay poca bibliografía concerniente a las rutas sintéticas de obtención de 4-Isoquinolinol. Inicialmente aparece una ruta descrita por H. Gilman y G. C. Gainer (J. Am. Chem. Soc. 69, 1946-1948 (1947)), donde utilizan 4-Bromoisoquinoleína como producto de partida. Otra ruta de síntesis posterior es la propuesta por, H. Nakao, Y. Yura y M. Ito (Ann. Sankyo Res. Lab. 18, 48-50 (1966)), donde utilizan como productos de partida o-ftaldehído y nitrometano para obtener como producto intermedio 2-(1-hidroxi-2-nitroetil)-benzaldehído lactol que seguidamente se reduce para obtener 4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y por último sufre una etapa de deshidrogenación y da lugar al 4-Isoquinolinol.

Otra síntesis, que en realidad es una modificación de la ruta de síntesis planteada por H. Gilman y G. C. Gainer es propuesta por K. P. Constable y F. I. Carroll (Heterocycl. Commun., 2 (1), 13-16, (1996)). En este caso se incluye además la obtención de derivados alquílicos y arílicos del 4-Isoquinolinol en la posición (1). Se utiliza como producto de partida 4-Bromoisoquinoleína, que inicialmente se transforma a 4-Metoxiisoquinoleína, usando Metóxido de sodio y CuI en reflujo de Xileno, que posteriormente se transforma en 4-Isoquinolinol hidrobromuro mediante reflujo en una disolución de ácido bromhídrico.

Descripción de la invención

Las mayores novedades que presenta esta invención son el empleo del ácido 1-Isoquinolínico o su carboxilato como reactivo de partida y el uso de métodos electroquímicos para su reducción y posterior hidroxilación.

Lo que confiere un mayor interés a la ruta sintética objeto de la patente es que los métodos convencionales de hidroxilación de la posición (4) de un anillo de Isoquinoleína dan lugar principalmente a los derivados de Isoquinoleína hidroxilados en las posiciones (1) y (3).

Como principales ventajas este método de síntesis presenta: El uso de reactivos de menor peligrosidad que las rutas de síntesis anteriormente descritas, las condiciones de reacción poco enérgicas que no requieren altas temperaturas, así como la obtención del producto tras una única etapa de reacción.

La síntesis de 4-Isoquinolinol se realiza por electroreducción de ácido 1-Isoquinolínico o su carboxilato en un medio compuesto por agua y/o disolvente orgánico con un electrolito disuelto.

El sistema de electrosíntesis está formado por uno o varios cátodos que pueden ser: grafito u otro material carbonoso, estaño, zinc, plomo, mercurio, cobre, titanio, oro, platino, titanio platinizado, hierro, acero o aleación donde intervengan los anteriores. Asimismo, lo forman uno o varios ánodos cuya naturaleza puede ser grafito u otro material carbonoso, plomo, ánodos dimensionalmente estables, platino, titanio platinizado, PbO₂, son₂ o cualquier otro óxido conductor e incluso ánodos de difusión empleando H₂ o cualquier otro gas oxidable.

Las disoluciones de catolito y anolito pueden estar separadas o no por membranas selectivas a iones o cualquier otro tipo de separador.

El número de electrodos puede ser variable. Asimismo, éstos pueden ser planos, expandidos o de cualquier forma o estructura. Pueden estar dispuestos en cualquier geometría. También pueden ser electrodos tridimensionales porosos o formar un lecho compacto o fluidizado.

Las conexiones eléctricas al reactor pueden corresponder a un montaje monopolar, bipolar o mixto.

El catolito está formado por una disolución acuosa o no de ácido 1-Isoquinolínico o su carboxilato, con un electrolito soporte. El anolito lo forma una disolución acuosa o no de cualquier electrolito.

La temperatura a la que se realiza la electrólisis estará comprendida entre los 0 y 90°C.

El pH de las disoluciones catolito y anolito puede estar comprendido entre 0 y 14.

La densidad de corriente se elegirá entre 1 mA/cm² y 2A/cm². Esta puede mantenerse constante o no durante la electrólisis.

El potencial del cátodo se elegirá entre (-0.5)V y (-3.0)V frente al electrodo de referencia Ag/AgCl. Este puede mantenerse constante o no durante la electrólisis.

A continuación se detalla un ejemplo concreto de la síntesis de 4-Isoquinolinol sin que esto deba ser considerado como una limitación del objeto de la invención.

Ejemplo

Utilizando como reactor electroquímico una célula de vidrio de dos compartimentos en hache con capacidad para 125ml de disolución cada compartimento, con un cátodo cilíndrico de grafito con área 7cm² y con un ánodo plano de Platino con área 1.8cm². La membrana de separación de los dos compartimentos es una membrana selectiva a cationes (Nafion 117). La composición de la disolución inicial del catolito es 0.0148M de Carboxilato-1-Isoquinolínico y 0.5M de

Perclorato de Litio, usando como disolvente Metanol y con un pH inicial 10.5. La composición de la disolución inicial del anolito es 0.5M de Perclorato de Litio disuelto en Metanol y 1g de Carbonato de sodio insoluble. Durante todo el proceso de electrólisis se mantiene agitación magnética y burbujeo de N₂ en el interior del compartimento catódico.

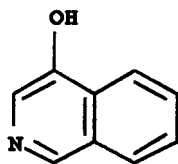
El potencial del cátodo se mantuvo constante durante toda la electrólisis a -1.6V vs. Ag/AgCl. El tiempo total de electrólisis fue 10h y 30min.

Una vez finalizada la reacción de síntesis se procede a la separación del producto, para ello se toma la disolución catolito final y se evapora todo el disolvente a presión reducida. A continuación se disuelve el precipitado obtenido con una mezcla (Cloroformo:Metanol) (10:1) y Sílica gel, que de nuevo se lleva a sequedad para obtener la sílica impregnada con los compuestos de la síntesis. Posteriormente, se realiza la separación cromatográfica en columna de sílica gel del producto. Utilizando como eluyente de la separación (Cloroformo:Metanol) (10:1) se recogen diferentes fracciones que seguidamente se analizan y se agrupan para conseguir obtener el 4-Isoquinolinol puro. Finalmente se obtuvieron 75mg de 4-Isoquinolinol.

El rendimiento en materia es un 43%.
EM (m/z(%)): 145(M⁺, 100), 117(M⁺-CO, 31), 90 (M⁺-C₂HON, 60).
RMN-H¹(CD₃OD, 300MHz), □ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento electroquímico de obtención de 4-Isoquinolinol a partir del ácido 1-Isoquinolínico o su carboxilato por métodos electroquímicos, correspondiendo el producto final a la fórmula estructural:



Caracterizado porque las condiciones de electro-síntesis son las siguientes:

a) La naturaleza del cátodo puede ser grafito u otro material carbonoso, estaño, zinc, plomo, mercurio, cobre, titanio, oro, platino, titanio platinizado, hierro, acero o aleación donde intervengan los anteriores. Asimismo, pueden utilizarse como ánodos: grafito u otro material carbonoso, plomo, ánodos dimensionalmente estables, platino, titanio platinizado, PbO_2 , SnO_2 o cualquier otro óxido conductor e incluso ánodos de difusión empleando H_2 o cualquier otro gas oxidable.

b) Los electrodos pueden ser planos, expandidos o de cualquier forma o estructura. Pueden estar dispuestos en cualquier geometría. También pueden ser electrodos tridimensionales porosos o formar un lecho compacto o fluidizado.

c) El número de electrodos puede ser variable Las conexiones eléctricas al reactor pueden corresponder a un montaje monopolar, bipolar o mixto.

d) Las disoluciones de catolito y anolito pueden estar separadas o no por membranas selectivas a iones o cualquier otro tipo de separador.

e) El catolito está formado por una disolución acuosa o hidroalcohólica de ácido 1-Isoquinolínico o su carboxilato. El anolito lo forma una disolución acuosa o no de cualquier electrolito.

f) La temperatura a la que se realiza la electrólisis estará comprendida entre los 0 y 90°C.

g) La densidad de corriente se elegirá entre 1 mA/cm^2 y 2 A/cm^2 . Esta puede mantenerse constante o no durante la electrólisis.

h) El pH de las disoluciones catolito y anolito puede estar comprendido entre 0 y 14.

i) El potencial del cátodo se elegirá entre (-0.5)V y (-3.0)V frente al electrodo de referencia Ag/AgCl. Este puede mantenerse constante o no durante la electrólisis.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 204 310

⑫ Nº de solicitud: 200202064

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 11.09.2002

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.7: C07D 217/24, C25B 3/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	JP 55-079883 A (MITSUI PETROCHEM IND. CO. LTD.) 16.06.1980 (resumen) World Patent Index [en línea] [recuperado el 18.02.2004]. Recuperado de: WPI Database, DW 198031, AN 1980-54252C [31].	1
A	US 4626325 A (TRUMMLITZ, G.W. et al.) 02.12.1986, todo el documento.	1
A	US 4096052 A (WEINBERG, N.L.) 20.06.1978, todo el documento.	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
20.02.2004

Examinador
G. Esteban García

Página
1/1



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N° de publicación : ES 2 204 310 B2

⑫ Número de solicitud: 200202064

CORRECCIÓN DE ERRATAS DEL FOLLETO DE PATENTE

Pág./Inid	Errata	Corrección
1/54	PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 4-ISOQUINOLINOL A PARTIR DE ACIDO 1-ISOQUINOLINICO O SU CARBOXILATO POR METODOS ELECTROQUIMICOS.	PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 4-ISOQUINOLINOL Y ALCOXI DERIVADOS A PARTIR DE ACIDO 1-ISOQUINOLINICO O SU CARBOXILATO POR METODOS ELECTROQUIMICOS.