

MÜ/pj 06560-77
EX-HU-II



416971

416.971

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA RT.

entidad húngara, domiciliada en 1-5 Tó u.,
Budapest IV., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DE-
RIVADOS DE ISOQUINOLINA"

=====

Inventores: Kálmán Takács, László Szekeres,
Kálmán Harsányi, Gyula Papp,
András Neszmélyi y Éva Benedek

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº
2251/CI-1248 de fecha 30 Junio 1972.

416971



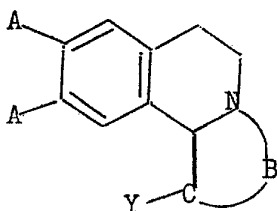
Int. Cl.:	C07D	20
-----------	------	----

F. e. 27-6-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la preparación de nuevas imidazo [5,1-a] respectivamente pirazolo [5,1-a]-isoquinolinas de fórmula general I, en la que el anillo condensado de cinco miembros está sustituido sobre el átomo de carbono entre los átomos de nitrógeno o respectivamente sobre el átomo de carbono contiguo al átomo de nitrógeno con amino, amino sustituido o grupo acilamino. - - - - -

En la fórmula general I



(I)

10. A representa un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,
 B representa -N=C-NHD grupo carbamidino, donde D representa hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilo o acilo,
 Y representa hidrógeno o un grupo halógeno, nitro, nitroso, ciano, amino, acilamino, carboxamido, alquilo, alcoxicarbo
15. nilo, o si se desea un grupo aralquilo, fenilo o fenilazo sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alcoxi o nitro. - - - - -

Se comprobó que los compuestos de fórmula general I disminuyen la resistencia de la perfusión coronaria, aumentan

416971

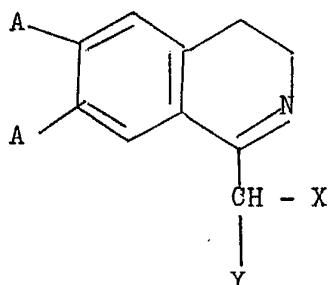


la perfusión, moderan el consumo de oxígeno del músculo cardíaco, mejoran la relación entre el suministro de O₂/demanda de O₂ que expresa la oxigenación del corazón e influyen de manera ventajosa en la eficiencia del trabajo del corazón. -

5. Los compuestos de fórmula general I son derivados de aminoimidazoles respectivamente aminopirazoles condensados, los derivados de estos obtenidos por condensación con anillos de isoquinolina son nuevos. - - - - -

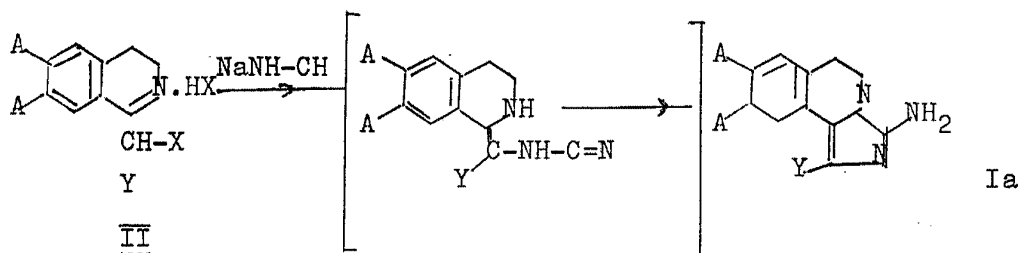
10. La preparación de los compuestos según la presente invención se realiza en varios casos de una nueva manera. - -

Según un aspecto de la presente invención se pueden preparar derivados de aminoimidazol haciendo reaccionar derivados de isoquinolina de fórmula general II



donde

15. X representa halógeno, con hidrogenocianamida sódica, mientras que la cianamida N-monosustituida así obtenida como un intermedio se cicla con el nitrógeno de la isoquinolina básico formándose una guanidina cíclica para dar un compuesto de fórmula general Ia (Esquema de reacción I)



416971₂ JUN 1962



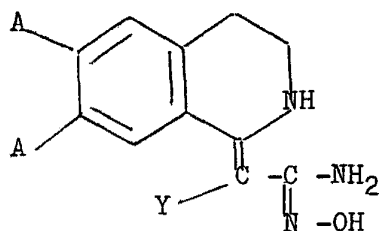
La serie de reacción puede llevarse a cabo con dichos compuestos de la fórmula general II donde el grupo metileno unido al halógeno ya está sustituido con Y, donde Y representa nitrilo, fenilo, o un grupo fenilo sustituido o con compuestos de la fórmula general II donde Y es hidrógeno. - -

5.

Los compuestos de fórmula general II se preparan por ciclación del derivado acilado de la 2-feniletilamina correspondiente, donde el derivado se aciló con un ácido halogenocarboxílico por una reacción de Bischler-Napieralski. - - -

10.

Según otro aspecto de la preparación del derivado de aminoimidazol se proporciona aquí un método donde se acilan amidoximas de fórmula general III en un medio básico. Como es

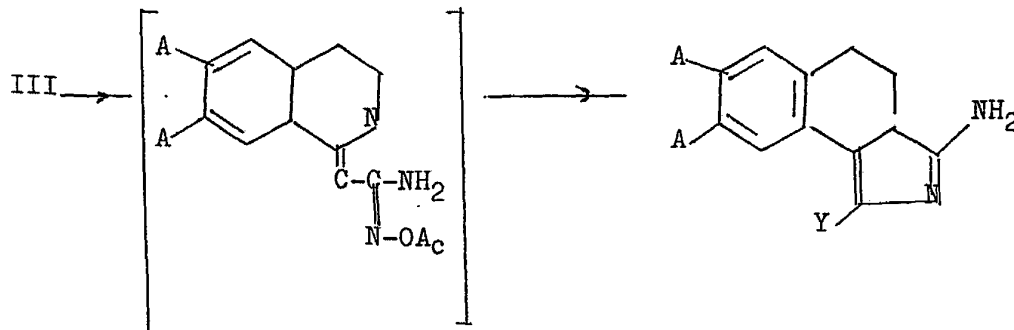


III

conocido por acilación de amidoximas se obtienen O-acil derivados. (Chem. Reviews, 62, 155/1962/). Algunos de estos O-acil

15.

derivados por ejemplo los tociatos se escinden de las amidoximas simples en forma de ácido y forman cianamidas N-sustituidas por una transposición de Beckmann/esquema de reacción 2/:



Ia

416971

28



Según una realización particularmente ventajosa de este procedimiento la acilación se lleva a cabo en piridina y se utilizan como agente acilante un cloruro de ácido sulfónico, un cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico. - - - - -

5.

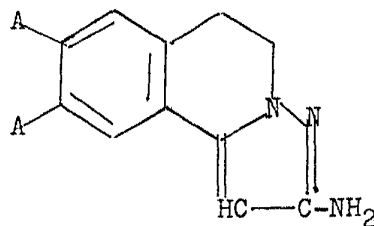
La preparación de los compuestos de fórmula general III se describe en la especificación de Patente Húngara No. 156.811. - - - - -

En el caso que se preparen aminoimidaxoles con anillos condensados de fórmula general Ia por acilación de amidas de fórmula general III, pueden prepararse dichos compuestos de fórmula general Ia, utilizando el agente acilante en exceso, con lo que se acila también el grupo amino exocíclico (NH-Ac.). - - - - -

10.

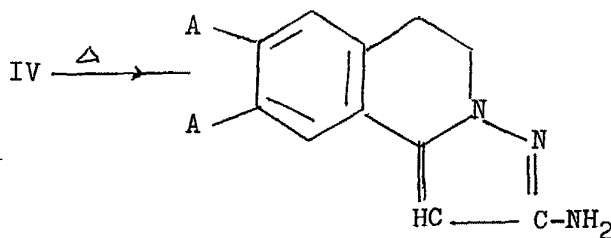
15.

El derivado de aminopirazol de fórmula general Ib



Ib

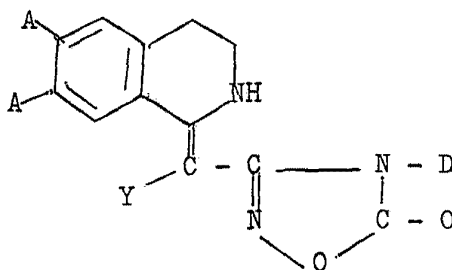
puede prepararse calentando la oxadiazol-5-ona de fórmula general IV /Esquema de reacción 3./



3.

D, Y=H

4169712 JUN.



IV.

Es conocido, que se elimina dióxido de carbono de compuestos oxadiazol-5-onas (J. Heterocyclic Chem. 7, 59/1970/), pero el producto obtenido es muy raramente homogéneo (Chem. Ber. 105, 813/1972/). - - - - -

5. Según la presente invención la reacción descrita anteriormente puede llevarse a cabo por vertido o en un disolvente apolar, particularmente en xileno o tetralina bajo calentamiento con buen rendimiento. La reacción se llevó a cabo a una temperatura superior a 100°C. Los mismos productos pueden prepararse por la hidrólisis alcalina de los compuestos de fórmula general IV (D=H) en el punto de ebullición. -

10. Los compuestos de fórmula general IV, pueden prepararse por ciclación de las correspondientes amidas de ácido acético del N-[2-fenetil]-1,2,4-oxidiazolon-5,3-ilo por una reacción de Bischler-Napieralski. - - - - -

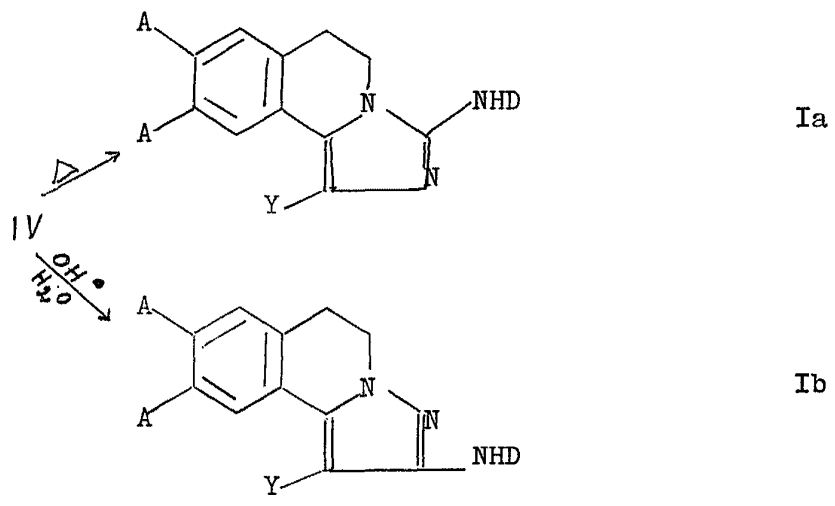
15. Los compuestos de fórmula general Ia y Ib sustituidos en el grupo amino exocíclico se preparan de la manera siguiente. - - - - -

20. a/ los compuestos de la fórmula Ia respectivamente Ib que contienen un grupo amino no sustituido, preparados previamente



te pueden convertirse, por ejemplo, por acilación, por alquilación reductiva a través de un derivado de azometino o

5. b/ convirtiendo un derivado de 1,2,4-oxadiazol-5-ona de fórmula general IV, ya sustituido en N⁴ (Esquema de reacción 4). -----



donde

D representa un grupo alquilo, cicloalquilo o aralquilo y Y y A son los descritos anteriormente. -----

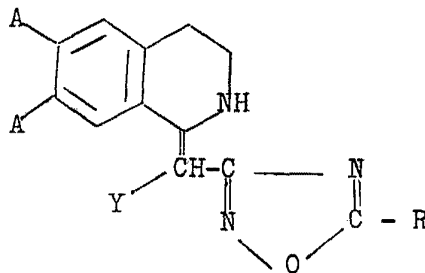
10. Puede probarse definitivamente si un derivado sustituido en el nitrógeno exocíclico es un aminoimidazol Ia respectivamente un aminopirazol Ib cuando como material de partida se emplea un compuesto de fórmula general Ia o Ib de estructura conocida, que no esté sustituido y el nitrógeno exocíclico está después sustituido con el grupo D por ejemplo por condensación reductiva. En este caso el producto obtenido a partir de la 1,3,4-oxadiazol-5-ona sustituida en N⁴ de fórmula general IV puede identificarse. -----
- 15.

416971



5. En otros casos puede decidirse por espectroscopia de resonancia protónica si un compuesto pertenece al grupo de compuestos Ia o Ib, si ambos anillos de cinco miembros condensados contienen un enlace C-H, este enlace está unido al N en el grupo Ia y al C en el grupo Ib y este lugar del protón metínico es característico para la estructura. - - -

10. Según otro aspecto de la presente invención pueden también prepararse aminopirazoles de fórmula general Ib y N-acil derivados de los mismos a partir de compuestos de fórmula general V.



V.

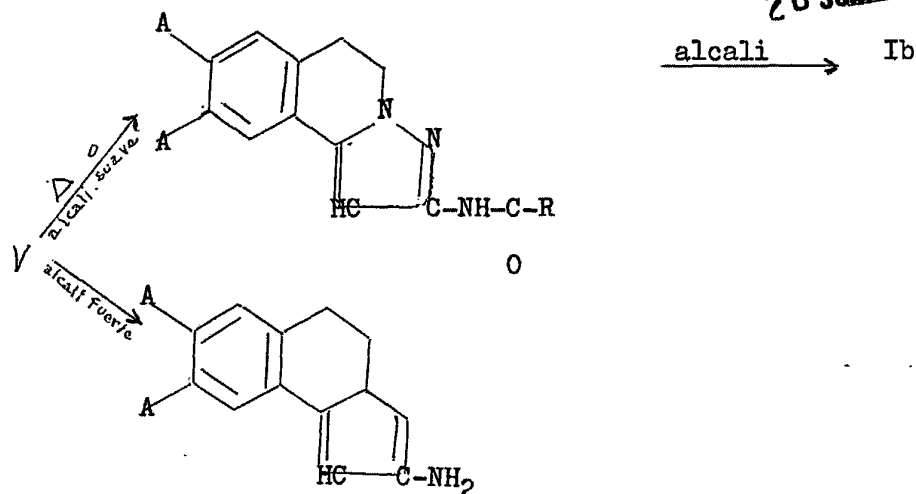
donde

R representa un grupo alquilo, arilo, o aralquilo sustituido opcionalmente con nitro, halógeno o alcoxi,

15. Y representa hidrógeno, grupo nitroso, nitro, carboxamido, alquilo o aralquilo, fenilo o fenilazo sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, alcoxi o nitro. - - - -

20. Puede formarse un N-acilderivado según el esquema de reacción 5 en un medio alcalino suave por calentamiento en estado fundido o en un disolvente o los compuestos de fórmula general Ib se forman directamente por hidrólisis alcalina fuerte, donde D representa hidrógeno. - - - - -

416971



Compuestos de fórmula general I pueden convertirse subsiguientemente en el grupo metino del anillo condensado de 5 miembros, como por ejemplo por nitración, halogenación, o formación de azocompuestos con compuestos de diazonio. Dicho procedimiento puede llevarse a cabo con dichos representantes de los compuestos de fórmula general I donde D es un grupo protector acilo y si se desea después de la introducción de Y el grupo protector se elimina por hidrólisis. Por reducción de los azocompuestos por un método conocido, pueden formarse compuestos donde $Y = NH_2$. Similarmente en el caso de Ia se obtienen los mismos compuestos ($Y = NH_2$) por la reducción de compuestos con $Y = NO$.

Según una realización de la presente invención los compuestos de fórmula general I -donde Y representa un grupo nitrilo pueden hidrolizarse para formar compuestos de fórmula general I donde Y representa un grupo carboxamido o alcóxicarbonilo.

Pueden prepararse también sales de adición ácida de los compuestos de fórmula general I haciendo reaccionar los compuestos de fórmula I con ácidos orgánicos o minerales o las

416971



bases correspondientes se liberan de las sales de los mismos.-

Las pruebas farmacológicas se llevaron a cabo en perros anestesiados (Nembutal 25 mg/Kg i.v.) según los métodos descritos como sigue: - - - - -

- 5. 1. Efecto sobre la presión arterial. La presión media arterial se midió en la arteria carótida de los perros de manera sangrienta por inserción de un instrumento de medida Statham con un electromanómetro Hellige y se registró continuamente con un multiescriptor Hellige. Los resultados se representan en la Tabla 1. - - - - -
- 10. 2. Efecto de dilatación coronaria. La perfusión coronaria se midió por un proceso termodilucional basado en una infusión líquida fría constante en el sinus coronarius (Szekeres L., Papp J. Gy., Fischer E.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 33, 115/1969/) y se registró con la ayuda de un termoelemento, introducido también en el sinus coronarius continuamente sobre un Micrograph KIPP y se expresó en una unidad voluntaria como una relación entre la presión media arterial (Hg mm) y la de la perfusión coronaria medida en el sinus coronarius (ml/min/100 g). Los resultados se resumen en la Tabla II. - - - - -
- 15. 3. Efecto sobre la oxigenación del corazón. En el transcurso de las pruebas llevadas a cabo en perros se registró continua y simultáneamente con la medida de la perfusión coronaria la saturación de oxígeno de la muestra de sangre, succionada con velocidad constante con una bomba peristáltica a través del Oxymeter KIPP del sinus coronarius e introducido de nuevo
- 20.
- 25.

416971

28 JUN



a la vena branquial. La saturación de oxígeno de la sangre arterial y el contenido en hemoglobina de la sangre se determinaron también con la ayuda de un hemómetro Zeiss. Conociendo estos datos se calculó el consumo de oxígeno del ventrículo izquierdo del corazón (ml/100 g./min.). Para caracterizar el metabolismo oxidativo del músculo del corazón y de la suficiencia del suministro de oxígeno se calculó también la relación suministro de O₂/demanda de O₂. Los detalles pueden encontrarse en Szekeres, L., Papp, J. Gy., Fischer, E.: European J. Pharmacol. 2, 1 /1967/. Los resultados se muestran en la Tabla III. - - - - -

4. Efecto sobre la eficiencia del trabajo del ventrículo izquierdo del corazón. Se determinó la extensión del efecto sobre la eficiencia del trabajo del ventrículo izquierdo del corazón sobre la base del trabajo del ventrículo izquierdo del corazón, calculado a partir del rendimiento cardíaco registrado según el método de infusión de líquido frío (Szekeres, L., Papp, J. Gy., Fischer, E.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 33, 115 /1969/) y a partir de la presión media arterial, además al conocer el consumo de oxígeno del ventrículo izquierdo calculado como se describe anteriormente sobre la base de la relación del trabajo del ventrículo izquierdo del corazón (mkg/min.): y del consumo de oxígeno del ventrículo izquierdo del corazón (ml/min/100 g.). Los resultados se muestran en la Tabla IV. - - - - -

5. Toxicidad. Las investigaciones de toxicidad aguda se llevaron a cabo en ratas de un peso de 150-200 g. La dosis se in-

416971



28 JUN. 1973

yectó en la vena caudal en un intervalo máximo de 5 segundos en un volumen de 0,2 ml/100 g. El valor de LD_{50} y los límites de tolerancia se determinaron sobre la base del número de animales muertos dentro de las 24 horas; según el método de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol Exp. Ther., 96, 99/1949/).

5.

Según otro aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas conteniendo como ingrediente activo un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo mezclado con soportes diluyentes inertes no tóxicos orgánicos o inorgánicos aceptables farmacéuticamente. - - - - -

10.

Los productos pueden presentarse en forma de tabletas, cápsulas, supositorios, etc. en forma semisólida, por ejemplo en forma de unguento o líquida, solución, emulsión o suspensión. Los productos pueden contener materiales auxiliares como estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y suspensores o sales o tampones que produzcan la alteración de la presión osmótica y otros excipientes aceptables farmacéuticamente y/o otras sustancias activas farmacéuticamente. -

15.

Otros detalles de la presente invención se ilustran en los ejemplos sin limitación del campo de aplicación de la invención a los ejemplos. - - - - -

20.

Ejemplo Ia

Se suspenden 6,0 g de cianamida cálcica técnica en 15 ml de agua calentando y se les añaden 8 ml de hidróxido sódico de una concentración del 10%. La mezcla se calienta du-

25.

416971

28



rante 15 minutos a 50-60°C y el precipitado se filtra. - - -

Se añaden al filtrado 150 ml de alcohol y la mezcla se hierve a reflujo. - - - - -

5. Se añaden 2,7 g de hidrocloreto de 1-clorometil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina a la disolución hirviente en el transcurso de media hora. Subsiguientemente la mezcla de reacción se hierve durante 4 horas y se evapora hasta sequedad al vacío. Se añaden al residuo 50 ml de agua, la sustancia cristalina se filtra por succión y se seca. Se obtienen 1,8 g de 3-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoximidazo[5,1-a]isoquinolina. F.: 232-236°C. El producto se purifica por recristalización en alcohol. - - - - -

	Análisis:	$C_{13}H_{15}N_3O_2$	
		calculado:	encontrado:
15.	C:	63,65%	63,42%
	H:	6,16%	6,32%
	N:	17,13%	16,92%

El protón en la posición 1 aparece a 6,70 ppm. en disolución de $CDCl_3$ -DMSO en el espectro de RMN del producto.

20. Ejemplo Ib

Se mezclan 13,2 g de [6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolil-1,7]-acetamidoxina y 50 ml de piridina y se les añade con agitación y enfriando 9,6 g de cloruro de tosilo en el transcurso de 15 minutos. La mezcla de reacción se mezcla sub-

416971

28 JUN



siguientemente durante 2 horas a 70°C y se deja en reposo durante una noche en la nevera. El producto precipitado se filtra por succión, se lava con alcohol absoluto y se seca. Se obtienen 9,2 g de hidrocioruro de 3-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo[5,1-a]isoquinolina. F.: 272-274°C (en alcohol).

5. La sal de hidrocioruro se disuelve en agua caliente para liberar la base y la disolución se alcaliniza con disolución de hidróxido sódico al 10%. Se obtiene la base cristalizada, que es idéntica al producto del ejemplo 1a. - - - - -

10. Ejemplo 1c

Según el método descrito en el Ejemplo 1b se obtienen 25,6 g de hidrocioruro de 3-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo[5,1-a]isoquinolina a partir de 29,0 g de [6,7-dietoxi-3,4-dihidroisoquinolil-1/7]-acetamidoxima y de 13 ml de benzoildihiidroisoquinolil-1/-acetamidoxima y de 13 ml de cloruro de benzoilo, el producto es idéntico al producto del Ejemplo 1b. - - - - -

Se obtiene el mismo producto si en la reacción anterior se emplea clorocarbonato de etilo en lugar de cloruro de benzoilo. - - - - -

20.

Ejemplo 2

Se mezclan 14,56 g de [6,7-dietoxi-3,4-dihidroisoquinolil-1/7]-acetamidoxima y 60 ml de piridina y se les añaden 7,6 g de cloruro de benzoilo con agitación y enfriando. Seguidamente la mezcla se agita a 50-60°C y el disolvente se evapo-

25.

416971



ra al vacío. El residuo se suspende en acetato de etilo y se obtienen así 12,65 g de monohidrato de hidrocloreto de 3-amino-5,6-dihidro-8,9-dietoximidazo[5,1-a]isoquinolina. P. f. 206-208°C (en alcohol). - - - - -

5.	Análisis:	$C_{15}H_{22}N_3O_3Cl$	
		calculado:	encontrado:
	C:	54,96%	54,81%
	H:	6,77%	6,64%
	N:	12,81%	12,76%
10.	Cl:	10,82%	10,69%

La mencionada sal de hidrocloreto se disuelve en 70 ml de agua caliente, la disolución se clarifica con carbón activo, se filtra y alcaliniza con disolución de hidróxido sódico a una concentración del 10%. Se obtienen 9,7 g de 3-amino-5,6-dihidro-8,9-dietoximidazo [5,1-a]isoquinolina. P.f. 212-217°C (en alcohol). - - - - -

15.	Análisis:	$C_{15}H_{19}N_3O_2$	
		calculado:	encontrado:
	C:	65,91%	66,10%
20.	H:	7,01%	6,95%
	N:	15,37%	15,22%

Ejemplo 3

Se mezclan 3,2 g de cianamida cálcica técnica con 9

416971

28 JUN 1971

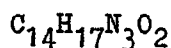


ml de hidróxido sódico de una concentración del 10% durante un cuarto de hora a 60-70°C y la mezcla se filtra. Se añaden 80 ml de alcohol al filtrado, la mezcla se hierve y se añaden a la mezcla hirviendo 3,34 g de hidrocloreuro de 1-/1-cloroetil/-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (Arch. der Pharm. 277, 177, /1939/). La mezcla de reacción se evapora después de hervir durante 5 horas y se añade agua al residuo. Se obtienen 2,0 g de 1-metil-3-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoximi dazo [5,1-a]isoquinolina. P.f. 248-250°C (en alcohol absoluto).

5.

10.

Análisis:



calculado :

encontrado :

C:

64,84%

65,08%

H:

6,61%

6,63%

N:

16,21%

16,44%

15.

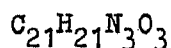
Ejemplo 4

Se añadieron 200 mg de 3-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolinil]-7-metil-5-bencil-1,2,4-oxadiazol a 5 ml de xileno y la mezcla de reacción se hierve durante 8 horas a reflujo. Después de enfriar se añaden a la mezcla 10 ml de benceno.

20.

Se obtienen 170 mg de 2-fenilacetilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo [5,1-a]isoquinolina. P.f. 225-227°C (en butanol).

Análisis:



calculado :

encontrado :

C:

69,40%

69,50%

25.

H:

5,82%

5,80%

N:

11,56%

11,45%

416971



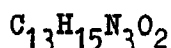
28 JUN

Ejemplo 5a

5. Se funden 5 g de 3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolil)-metil- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-ona con una base metálica a 180-200°C. Después de enfriar el producto sólido se disuelve por calentamiento en 30 ml de ácido clorhídrico acuoso de una concentración del 5%, la disolución se filtra y alcaliniza con hidróxido sódico del 10%. El producto cristalizado se filtra, se lava con agua y se seca. Así se obtienen 3 g de 2-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo- $\sqrt{5}$,1- α isoquinolina. P.f. 216-217°C (en alcohol). - - - - -

10.

Análisis:



calculado:

encontrado:

	C:	63,65%	63,45%
15.	H:	6,16%	6,40%
	N:	17,13%	16,95%

En el espectro de RMN del producto el protón en la posición 1 aparece a 5,85 ppm. - - - - -

Ejemplo 5b

20. Se añaden 65 ml de xileno a 13 g de 3- $\sqrt{6}$,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolil/metil- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-ona y la mezcla de reacción se hierve a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar los cristales precipitados se filtran y se secan. Así se obtienen 10 g de 2-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi- $\sqrt{5}$,1- α isoquinolina). El producto es idéntico al pro-

25.

416971

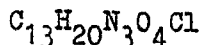


ducto descrito en el Ejemplo 5a. - - - - -

Por efecto de alcohol clorhídrico se cristaliza en una disolución alcohólica del 96% del producto, el hidrocloreuro de hidrato de 2-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo-5,1-isoquinolina. P.f.: 128-130°C. - - - - -

5.

Análisis:



calculado :

encontrado!

C:	49,13%	49,30%
H:	6,34%	6,11%
N:	13,22%	12,98%
Cl:	11,16%	11,27%

10.

Ejemplo 5c

Se añaden 20 ml de hidróxido sódico de una concentración del 10% a 1,6 g de 3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolil)metil- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-ona y la mezcla de reacción se hierve a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar cristalizan 0,9 g de 2-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo-5,1-isoquinolina y el producto es idéntico al producto descrito en el Ejemplo 5a. El valor de LD₅₀ y los límites de tolerancia del 95% son 70 / 34-138/ mg/Kg. - - - - -

15.

20.

Según los hechos descritos anteriormente el producto disminuye la presión sanguínea arterial a una dosis de 1-4 mg/Kg i.v., aumenta la perfusión coronaria, disminuye la resistencia coronaria, disminuye el consumo de oxígeno del músculo del corazón y mejora es decir aumenta la relación suministro

25.

416971



de O₂/demanda de O₂ que expresa la oxigenación del corazón e influencia favorablemente la eficiencia del trabajo del corazón. Todos estos hechos demuestran que bajo las circunstancias de las pruebas con animales el compuesto satisface los requisitos de los agentes antianginales. - - - - -

5.

TABLA I

Dosis		Presión sanguínea arterial		
/mg/kg i.v./	n	Valor básico (Hgmm.)	Valor alterado (Hgmm.)	Diferencia (%)
1	5	127	104	- 18
2	5	124	92	- 26
4	6	105	67	- 36

TABLA II

Dosis		Perfusión Coronaria ml./min./100 g.			Resistencia Coronaria /Hgmm./ml./min/100 g./		
/mg/kg i.v./	n	Valor Básico	Valor alterado	Dife- rencia (%)	Valor Básico	Valor alterado	Dife- rencia (%)
1	5	24	87	+ 4	1.86	1.46	- 22
2	5	82	100	+ 22	1.90	1.31	- 31
4	6	84	108	+ 29	1.33	0.71	- 47

416971



TABLA III

/mg/kg i.v./	n	Consumo de O ₂ del ventrículo izquierdo del corazón /ml./min./100 g./			Suministro O ₂ /consumo O ₂ del ventrículo izquierdo del corazón		
		Valor básico	Valor alterado	Diferencia (%)	Valor básico	Valor alterado	Diferencia (%)
1	5	9.8	8.0	- 18	1.48	1.68	+ 14
2	5	9.4	7.5	- 20	1.51	1.93	+ 28
4	6	8.7	8.7	-	1.77	2.12	+ 20

TABLA IV

/mg/kg i.v./	n	Eficiencia del trabajo del ventrículo izquierdo del corazón		
		Valor básico	Valor alterado	Diferencia (%)
1	5	0.35	0.49	+ 40
2	5	0.36	0.46	+ 28
4	6	0.27	0.35	+ 22

Ejemplo 6a

Se añaden 50 ml de alcohol y 10 ml de hidróxido sódico de una concentración del 10% a 1,75 g de 3-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolil7metil-5-fenil-1,2,4-oxadiazol y la mezcla de reacción se hierve a reflujo durante 3 horas. El alcohol se evapora al vacío y se añade agua al residuo. Así se obtiene 1,2 g de 2-benzoilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazo



416971

lo 5, 1-a 7isoquinolina, el producto es idéntico al producto descrito en el Ejemplo 17. - - - - -

Ejemplo 6b

5. Se añaden 10 ml de xileno a 1 g de 3-6, 7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolil7metil-5-fenil-1,2,4-oxadiazol y la mezcla de reacción se hierve a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar cristalizan 0,9 g de 2-benzoilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo5, 1-a 7isoquinolina, el producto es idéntico al producto del Ejemplo 6a. - - - - -

10. Ejemplo 7

15. Se añaden 25 ml de alcohol y 7 ml de hidróxido sódico de una concentración del 40% a 1 g de 3-6, 7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolil7metil-5-fenil-1,2,4-oxadiazol y la mezcla de reacción se hierve a reflujo durante 8 horas. Seguidamente, el alcohol se evapora al vacío y se añade agua al residuo. Cristalizan 0,6 g de 2-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo5, 1-a 7isoquinolina y el producto es idéntico al producto descrito en el Ejemplo 5. - - - - -

Ejemplo 8a

20. Se funden 2 g de 3-6, 7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolil7metil-4-bencil- Δ^2 -1,2,4-oxidiazolin-5-ona con una base metálica a 170-180°C. Después de enfriar el producto se cristaliza en benceno y se obtienen así 1,2 g de 3-bencilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo5, 1-a 7isoquinolina. P.f.: 135°C. - -

416971



Análisis: $C_{20}H_{21}N_3O_2$

	calculado:	encontrado:
C:	71,62%	71,52%
H:	6,31%	5,98%
5. N:	12,53%	12,42%

El protón en la posición 1 aparece a 6,85 ppm. en el espectro de RMN del producto. - - - - -

Ejemplo 8b

10. Se añaden 10 ml de xileno a 1,5 g de 3-6,7-dimeto
xi-3,4-dihidro-1-isoquinolil7metil-4-bencil- Δ^2 -1,2,4-oxadia
zolin-5-ona y la mezcla se hierve a reflujo durante 2 horas.
Después de enfriar cristalizan 1,1 g de 3-bencilamino-5,6-di
hidro-8,9-dimetoxiimidazo5,1-aisoquinolina, el producto es
idéntico al descrito en el Ejemplo 8a. - - - - -

15. Ejemplo 8c

20. Se añaden 1,1 g de benzaldehido y 20 ml de alcohol
absoluto a 2,3 g de 3-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimida
zo5,1-aisoquinolina y la mezcla de reacción se hierve a
reflujo durante 5 horas. Después de enfriar cristalizan 3,1 g
de 3-bencilidenamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo5,1-aiso
quinolina. P. f. : 176°C (en alcohol). - - - - -

Análisis: $C_{20}H_{19}N_3O_2$

	calculado:	encontrado:
C:	72,05%	72,35%
25. H:	5,75%	5,80%
N:	12,61%	12,69%

416971

20



5. Se disuelven 1,6 g del mencionado producto en 100 ml de metanol y se añaden a la disolución 0,5 g de hidruro de boro y sodio en el transcurso de media hora. Seguidamente la disolución se deja a temperatura ambiente y después el disolvente se evapora. Se añade agua al residuo que cristaliza. El producto se filtra y se seca. Se obtienen 1,7 g de 3-bencilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoximidazo-5,1-aisoquinolina, y el producto es idéntico al del Ejemplo 8a. - - - -

10. Se disuelven 1,7 g del producto anterior en metanol caliente y la disolución tibia se acidifica con metanol hidrociorhídrico. Después de enfriar cristalizan 1,4 g de hidrocioruro de 3-bencilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoximidazo-5,1-aisoquinolina. P.f.: 250-252°C. - - - - -

Análisis: $C_{20}H_{22}N_3O_2Cl$

15.	calculado:	encontrado:
C:	64,59%	64,48%
H:	5,96%	6,02%
N:	11,31%	11,50%
Cl:	9,53%	9,31%

20. El compuesto aumenta la contractibilidad en un 40% a una dosis de 1-2 mg/kg durante 26-28 minutos. El rendimiento cardíaco se aumenta en un 30% en perros narcotizados a una dosis de 2 mg/kg siendo la duración del efecto de 16 minutos. La resistencia del sistema vascular pulmonar se disminuye con una dosis de 2 mg/kg durante 22 minutos. El compuesto aumenta la eficiencia de la función cardíaca del perro narcotizado. A

25.

416971



28 JUN 1972

una dosis de 0,5 mg/kg el compuesto produce un aumento del 77% de la perfusión femoral en perros narcotizados durante 16 minutos. Aumenta la perfusión del sistema carótido en un 31% durante 24 minutos a una dosis de 1 mg/kg. En el estado de in situ el compuesto aumentó el umbral fibrilar eléctrico del sistema del músculo atrial del corazón de un gato en un 104% a una dosis de 2 mg/kg. El compuesto aumentó el umbral fibrilar eléctrico del sistema muscular del ventrículo del corazón del gato en el estado de in situ a una dosis de 2 mg/kg en un 50% durante 41 minutos y en un 82% a una dosis de 4 mg/kg. - - - - -

Ejemplo 9a

Se añadieron 70 ml de hidróxido sódico de una concentración del 10% y 400 ml de alcohol a 10 g de 3-6,7-dime-
 15. toxi-3,4-dihidro-1-isoquinolil/metil-4-bencil- Δ^2 -1,2,4-oxa-
 diazolin-5-ona y la mezcla de reacción se hirvió a reflujo durante 1 hora. Seguidamente la mezcla se evaporó hasta sequedad al vacío y se añadió agua al residuo. Se obtienen 8 g de 2-bencilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo/5,1-a/iso
 20. quinolina. P.f.: 156°C (en alcohol). - - - - -

Análisis: $C_{20}H_{21}N_3O_2$

	calculado:	encontrado:
C:	71,62%	71,86%
H:	6,31%	6,08%
25. N:	12,53%	12,64%

416971



Ejemplo 9b

Se añaden 0,6 g de benzaldehido y 10 ml de alcohol absoluto a 1,2 g de 2-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina y la mezcla de reacción se hierve a reflujo durante horas. Después de enfriar se obtienen en forma cristalina 1,1 g de 2-bencilidenamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-pirazolo[5,1-a]isoquinolina. P.f.: 163°C. - - - - -

Análisis $C_{20}H_{19}N_3O_2$

	calculado:	encontrado:
10. C:	72,05%	71,88%
H:	5,75%	6,01%
N:	12,61%	12,50%

Se disuelven 0,9 g del producto anterior en 100 ml de metanol y se añaden a la disolución 0,2 g de hidruro de boro y sodio. La disolución se deja reposar durante 1 hora después de lo cual el disolvente se evapora al vacío. Se añade agua al residuo. Se obtienen así 0,8 g de 2-bencilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina, el producto es idéntico al del Ejemplo 9a. - - - - -

20. Se disuelven 5,7 g del producto anterior en 80 ml de acetona y la disolución se acidifica con alcohol absoluto clorhídrico. - - - - -

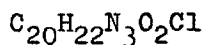
Cristalizan 5,5 g de hidrocloreuro de 2-bencilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina. P.f.:

416971



206-208°C. -----

Análisis:



calculado:

encontrado:

5.	C:	64,59%	64,70%
	H:	5,96%	6,12%
	N:	11,31%	11,52%
	Cl:	9,53%	9,38%

El proton en la posición 1 aparece a 5,73 ppm. en el espectro RMN del producto. -----

10.

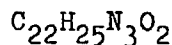
Ejemplo 10

15.

Se añaden 14 ml de hidróxido sódico de una concentración del 10% y 80 ml de alcohol a 2 g de 3-6,7-dietoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolil7metil-4-bencil- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-ona y la mezcla de reacción se hierve a reflujo durante 1 hora. Seguidamente la mezcla se evapora a sequedad y se añade agua al residuo. Así se obtienen 1,5 g de 2-bencilamino-5,6-dihidro-8,9-dietoxi-pirazolo5,1-aisoquinolina. P.f.: 130-131°C (en butanol). -----

20.

Análisis:



calculado:

encontrado:

	C:	72,70%	72,51%
	H:	6,93%	6,86%
	N:	11,56%	11,80%

416971

28 JUN 1958



Ejemplo 11

5. Se añaden 5 ml de anhídrido del ácido acético a 1 g de 2-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina, la mezcla de reacción se calienta sobre un baño de agua durante 10 minutos y se deja en reposo durante 1 hora. Después de verter sobre hielo cristalizan 0,8 g de 2-acetilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina. P.f.: 223°C (en alcohol del 75%).

Análisis: $C_{15}H_{17}N_3O_3$

10.	calculado:	encontrado:
C:	62,70%	62,56%
H:	5,96%	5,78%
N:	14,63%	14,60%

Ejemplo 12

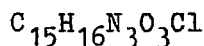
15. Se añaden 20 ml de cloroformo y 1,4 g de carbonato potásico a 2,45 g de 2-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina y se añaden con agitación 1,15 g de cloruro de cloroacetilo. Seguidamente la mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente y se añaden 20 ml de agua. La fase clorofórmica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtienen 2 g de 2-clorocetilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina. P.f.: 152-154°C (de alcohol).

416971

28



Análisis:

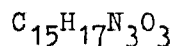


	calculado:	encontrado:
C:	55,99%	56,10%
H:	5,01%	4,93%
N:	13,06%	12,80%
Cl:	11,02%	10,82%

Ejemplo 13

Se añaden 30 ml de anhídrido del ácido acético a 8 g de 3-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo[5,1-a]isoquinolina y la mezcla se calienta sobre un baño de agua durante media hora. La mezcla se vierte sobre 150 ml de agua con hielo. La disolución se neutraliza con carbonato sódico y los cristales precipitados se filtran. Así se obtienen 6,2 g de 3-acetilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo[5,1-a]isoquinolina. P.f.: 225°C (en alcohol absoluto). - - - - -

Análisis:



	calculado:	encontrado:
C:	62,70%	62,40%
H:	5,96%	5,90%
N:	14,63%	14,69%

Ejemplo 14

Se añaden 30 ml de cloroformo y 1,4 g de carbonato potásico a 2,45 g de 3-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo[5,1-a]isoquinolina y se les añade con agitación 1,15 g de

416971 28 JUN



5. cloruro de cloroacetilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y se añaden 20 ml de agua. La disolución clorofórmica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtienen 1,4 g de 3-cloroacetilamino-5,6-dihidro-,89-dimetilimidazo[5,1-a]isoquinolina. P.f.: 251°C (en alcohol). - - - - -

Análisis:	$C_{15}H_{16}N_3O_3Cl$	
	calculado:	encontrado:
C:	55,99%	56,20%
10. H:	5,01%	4,93%
N:	13,06%	12,84%
Cl:	11,02%	11,16%

Ejemplo 15

15. Se suspende 1 g de cianamida cálcica técnica en 5 ml de agua moderadamente tibia y se añaden 1,4 ml de hidróxido sódico de una concentración del 10%. La mezcla se agita de 50 a 60°C durante un cuarto de hora y el precipitado se filtra. Se añaden al filtrado 50 ml de alcohol y la mezcla se hierve. Se añaden a la disolución hirviente 1 g de alfa-20. -bromo-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolilacetónitrilo. La mezcla de reacción se hierve durante 4 horas y se evapora hasta sequedad. Se añade agua al residuo. Así se obtienen 0,6 g de 1-ciano-3-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo[5,1-a]isoquinolina. P.f.: 236°C (en alcohol). - - - - -

25. Análisis:	$C_{14}H_{14}N_4O_2$
---------------	----------------------

416971



	calculado:	encontrado:
C:	62,21%	61,61%
H:	5,22%	5,30%
N:	20,73%	20,41%

5. Ejemplo 16

Se añaden 15 ml de agua y 0,7 g de cloruro de benzoilo a 1 g de 3-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoximidazo[5,1-a]isoquinolina y el valor de pH de la mezcla de reacción se mantiene con agitación y enfriamiento a un valor de 10-11 añadiendo una disolución de hidróxido sódico de una concentración del 10% a la mezcla. Se obtienen 1,3 g de 3-benzoilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoximidazo[5,1-a]isoquinolina. P.f.: 258°C (en alcohol). - - - - -

Análisis: C₂₀H₁₉N₃O₃

	calculado:	encontrado:
C:	68,75%	68,60%
H:	5,48%	5,74%
N:	12,03%	12,05%

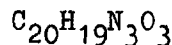
Ejemplo 17

20. Se hacen reaccionar 0,7 g de cloruro de benzoilo con 1 g de 2-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina según el método descrito en el Ejemplo 15 y así se obtiene 1 g de 2-benzoilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina. P.f.: 185°C (en alcohol). - - - - -

416971



Análisis:



calculado:

encontrado:

	C:	68,75%	68,52%
	H:	5,48%	5,65%
5.	N:	12,03%	11,83%

Ejemplo 18

Se añaden 10 ml de disolución de ácido clorhídrico 2N a 0,5 g de 2-acetilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina y la mezcla de reacción se hierve a reflujo durante media hora. Al enfriar cristalizan 0,5 g de dihidrato de hidrocloreuro de 2-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina, el producto es idéntico al producto del Ejemplo 5. P.f.: 128-130°C. - - - - -

Ejemplo 19

Se añaden 15 ml de disolución de hidróxido sódico de una concentración del 5% a 1,3 g de 3-acetilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo[5,1-a]isoquinolina y la mezcla de reacción se hierve durante 1 hora a reflujo. Al enfriar cristalizan 0,8 g de 3-amino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxiimidazo[5,1-a]isoquinolina, el producto es idéntico al producto del Ejemplo 1. P.f.: 234-235°C. - - - - -

Ejemplo 20

Se añaden 10 ml de xileno a 1,0 g de 3-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolil]metil-5-propil-1,2,4-oxidiazol y la

416971



mezcla de reacción se hierve durante 8 horas a reflujo. El disolvente se evapora al vacío y el residuo se recristaliza en alcohol acuoso. Se obtienen 0,7 g de hemidrato de 2-butirilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina.

5. P.f.: 125-127°C. -----

Análisis: $C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$

calculado: encontrado:

C: 62,94% 62,80%

H: 6,84% 6,71%

10. N: 12,96% 12,75%

Ejemplo 21

Se mezclan 140 mg de 3-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-isoquinolilmetil-4-etil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona con 4 ml de alcohol y 1 ml de hidróxido sódico de una concentración del 10% y la mezcla de reacción se hierve durante 2 horas a reflujo. El disolvente se evapora al vacío y se añade agua al residuo. Se obtienen 81 mg de 2-etilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxipirazolo[5,1-a]isoquinolina. P.f.: 114-116°C (en alcohol, benceno y CCl₄). -----

20. Análisis: $C_{15}H_{19}N_3O_2$

calculado: encontrado:

C: 65,91% 65,92%

H: 7,01% 6,93%

N: 15,38% 15,13%

41697128 JUN 1958

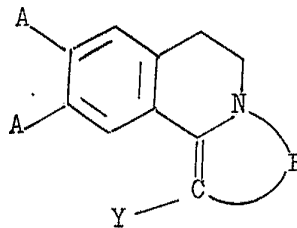


N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

REIVINDICACIONES

5. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de isoquinolina, particularmente para la preparación de nuevos compuestos de la fórmula general I



I

en la cual

A significa un grupo alcoxi que contiene 1-4 átomos de carbono,

10.

B representa un grupo carbamido -N=C-NH-D, en la cual D significa hidrógeno, un grupo alquilo, aralquilo, cicloalquilo o acilo, e

Y significa hidrógeno, halógeno, un grupo nitro, nitroso, nitrilo, carboxamido, alcoxicarbonilo, amino, acilamino o alquilo o un grupo aralquilo, fenilo o fenilazo opcionalmente substituído con uno o más halógenos, un grupo alcoxi o nitro,

15.

caracterizado por formar el anillo condensado de cinco miembros en el anillo terminado de isoquinolina. - - - - -

20.

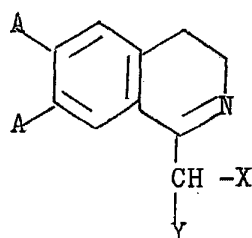
416971

28 JUN 1954



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de derivados 3-amino-imidazo[5,1-a]isoquinolina de la fórmula general I, (en la cual A es como se ha definido anteriormente, D significa hidrógeno e Y significa hidrógeno,

5. un grupo nitrilo, carboxamido, alcoxicarbonilo, alquilo o un grupo aralquilo o fenilo opcionalmente substituído con uno o más halógenos, un grupo alcoxi o nitro, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II



II

10. o su sal ácida de adición, en la cual A es como se ha definido anteriormente, X significa halógeno, Y significa hidrógeno, un grupo nitrilo, carboxamido, alcoxicarbonilo, alquilo o un grupo aralquilo o fenilo, opcionalmente substituído con uno o más halógenos, un grupo alcoxi o nitro, con una sal de metal
15. alcalino o alcalinotérreo de cianamida o con una hidrógenocia namida alcalina. - - - - -

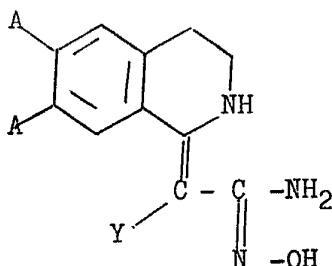
- 3.- Procedimiento para la preparación de derivados de isoquinolina, particularmente para la preparación de derivados 3-amino-imidazo[5,1-a]isoquinolina de la fórmula general
20. I, (en la cual A es como se ha definido anteriormente, D significa hidrógeno o un grupo acilo e Y significa hidrógeno, un grupo nitroso, nitro, carboxamido, alquilo o un grupo aralquilo, fenilo o fenilazo, opcionalmente substituído con uno o más ha-

Handwritten mark resembling a stylized '2' or a signature.

416971



lógenos, un grupo alcoxi o nitro), caracterizado porque comprende hacer reaccionar isoquinolil-acetamidoximas de la fórmula general III



III

en la cual A es como se ha definido anteriormente,

5. Y significa hidrógeno, un grupo nitroso, nitro, carboxamido, alquilo o aralquilo, un grupo fenilo o fenilazo, opcionalmente substituído con uno o más halógenos, un grupo alcoxi o nitro,

con haluro de ácido sulfónico en cantidad equimolar o en exceso o con derivados de ácido carboxílico como agente acilante. -

10.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de la fórmula general I (en la cual A es como se ha definido anteriormente, D significa un grupo acilo e Y es como se ha definido en la reivindicación 3),

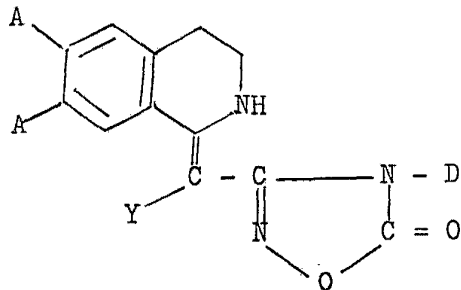
15. caracterizado porque comprende acilar compuestos de la fórmula general I (en la cual A e Y son como se han definido anteriormente y D significa hidrógeno) con haluro de ácido sulfónico o derivados de ácido carboxílico como agente acilante. - -

20.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de derivados pirazolo[5,1-a]isoquinolina de la fórmula general I (en la cual A es como se ha definido ante-



riormente, Y es como se ha definido en la reivindicación 3 y D significa hidrógeno), caracterizado porque comprende someter compuestos de la fórmula general IV



IV

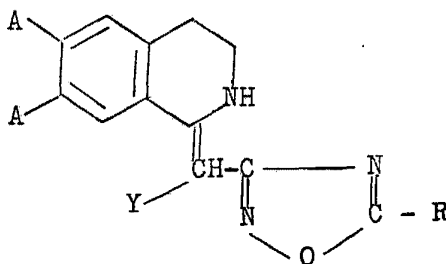
5. (en la cual A e Y son como se han definido anteriormente y D significa hidrógeno), a calentamiento en un disolvente o en fusión o a hidrólisis acuosa o alcalina. - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque comprende utilizar xileno o tetralina como disolvente. - - - - -

10. 7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque comprende realizar la reacción por encima de 100°C. - - - - -

15. 8.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque comprende realizar la reacción por ebullición con óxido acuoso de alcalino. - - - - -

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende convertir los compuestos de la fórmula general V



V

P
[Handwritten signature]

416971

28 JUN 1954



(en la cual Y es como se ha definido en la reivindicación 3 y R significa un grupo alquilo, arilo o aralquilo, opcionalmente substituído con halógeno, un grupo nitro o alcoxi); en un medio suavemente alcalino, en un solvente o en forma fundida, en los compuestos de la fórmula general I (en la cual Y es como en el compuesto 3-amino-5,6-dihidro-8,9-dietoxi-imidazo[5,1-a]isoquinolina y D significa un grupo acilo). - - - -

10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende someter un compuesto de la fórmula general V (en la cual Y y R son como se han definido en la reivindicación 9) a un efecto fuertemente alcalino y obtener compuestos de la fórmula general I (en la cual Y es como se ha definido en la reivindicación 3 y D representa hidrógeno). -

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de derivados de pirazolo-[5,1-a]isoquinolina de la fórmula general I (en la cual A es como se ha definido anteriormente, Y es como se ha definido en la reivindicación 3 y D representa un grupo alquilo, aralquilo o cicloalquilo), caracterizado porque comprende someter compuestos de la fórmula general IV (en la cual A es como se ha definido anteriormente, Y es como se ha definido en la reivindicación 3 y D representa un grupo alquilo, aralquilo o cicloalquilo) a hidrólisis alcalina. - - - - -

12.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de la fórmula general I (en la cual A es como se ha definido anteriormente, Y significa hidrógeno, un grupo nitroso, nitrilo, carboxamido o alquilo o un

416971



5. grupo aralquilo, fenilo o fenilazo, opcionalmente substituído con uno o más halógenos, un grupo alcoxi o nitro y D significa un grupo alquilo, aralquilo o cicloalquilo), caracterizado porque comprende someter los compuestos de la fórmula general I (en la cual A es como se ha definido anteriormente, Y significa hidrógeno, un grupo nitroso, nitrilo, carboxamido, alquilo o un grupo aralquilo, fenilo o fenilazo, opcionalmente substituído con uno o más halógenos, un grupo nitro o alcoxi y D significa hidrógeno) a condensación reductora con aldehídos o cetonas. - - - - -

10. 13.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de derivados imidazo[5,1-a]isoquinolina de la fórmula general I, (en la cual A es como se ha definido anteriormente, Y es como en el compuesto semihidrato de 2-butirilamino-5,6-dihidro-8,9-dimetoxi-pirazolo[5,1-a]isoquinolina y D significa un grupo alquilo, aralquilo o cicloalquilo), caracterizado porque comprende calentar compuestos de la fórmula general IV (en la cual A es como se ha definido anteriormente, Y es como se ha definido en la reivindicación 1 y D significa un grupo alquilo, aralquilo o cicloalquilo) a una temperatura superior a 100°C en un disolvente o en forma fundida. - - - - -

25. 14.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de la fórmula general I (en la cual A y D son como se han definido en la reivindicación 1 e Y significa un grupo amino o acilamino), caracterizado porque comprende reducir compuestos de la fórmula general I (en la cual A y D son como se han definido anteriormente e Y representa un grupo nitroso, nitro o fenilazo) en presencia de un

416971-28



agente acilante o sin el mismo. - - - - -

5. 15.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de la fórmula general I (en la cual A y D son como se han definido en la reivindicación 1 e Y significa un grupo carboxamido o alcóxicarbonilo), caracterizado porque comprende someter compuestos de la fórmula general I (en la cual A y D son como se han definido anteriormente e Y significa un grupo nitrilo) a hidrólisis o alcoholólisis. - - - - -

10. 16.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de la fórmula general I (en la cual A e Y son como se han definido en la reivindicación 1 y D significa hidrógeno), caracterizado porque comprende someter compuestos de la fórmula general I (en la cual A e Y son como se han definido en la reivindicación 1 y D significa un grupo acilo) a hidrólisis. - - - - -

15.

20. 17.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de las sales ácidas de adición de la fórmula general I (en la cual A, Y y B son como se han definido en la reivindicación 1), caracterizado porque comprende hacer reaccionar los compuestos de la fórmula general I con ácidos minerales u orgánicos o, si se desea, liberar la base de la fórmula general I de sus sales. - - - - -

25. 18.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ISOQUINOLINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la



416971 28 JUN 1973



presente memoria que consta de cuarenta hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 28 JUN. 1973

P. A. M. CURELL SUÑOL

Maria - Inés

A ✓

mts.