

24436

20 MAR. 1974

P. - 56.963  
Hoe 73/T086

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: CO7D

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS  
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

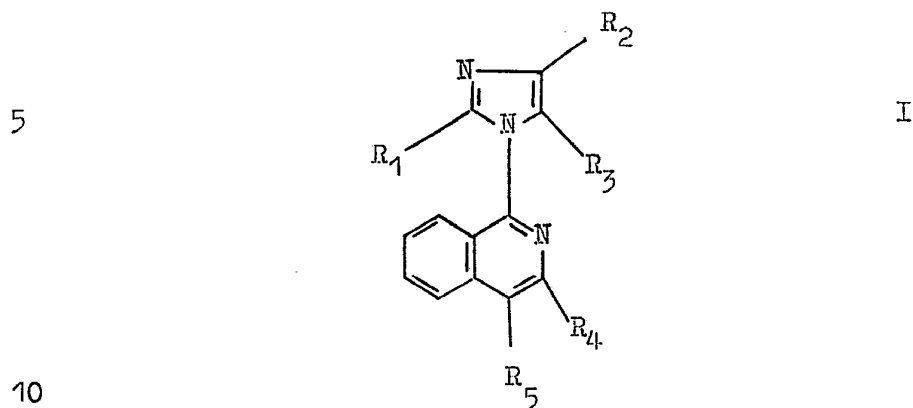
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(1-IMIDAZO  
LIL)-ISOQUINOLEINAS"

(Clase Internacional CO7d)

7-3-74.

- 1 -

Objeto del invento son 1-(imidazol-1-il)-  
-isoquinoleínas de la fórmula general I



en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno, un radical  
alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenilo,  
pudiendo  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  ser iguales o diferentes,  $R_4$   
15 significa hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a 4 áto-  
mos de carbono, un radical fenilo o cloro y  $R_5$  signifi-  
ca hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de  
carbono, cicloalcoholo con 5 a 8 átomos de carbono, un  
radical fenilo o cloro y sus sales fisiológicamente com-  
20 patibles.

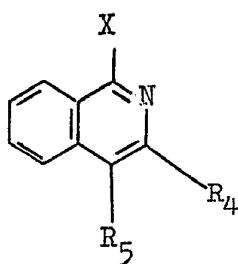
Los compuestos de la fórmula I poseen pro-  
piedades activas sobre el metabolismo, y por lo tanto  
pueden ser utilizados como medicamentos.

Objeto del invento es además un procedi-  
25 miento para la preparación de estos compuestos así como  
7-3-74.

preparados farmacéuticos de los mismos.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento está caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

5

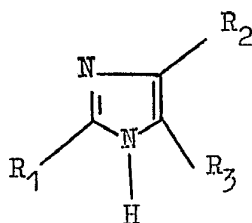


II

10

en donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen los significados antes indicados y X significa un átomo de halógeno, con imidazoles adecuadamente sustituidos de la fórmula III

15



III

20

en donde  $R_1$  hasta  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, o con derivados de éstos capaces de reaccionar.

25

Como compuestos de partida de la fórmula II son apropiados especialmente aquellos en los que X

7-3-74.

significa cloro. Las 1-cloroisoquinoleínas pueden obtenerse de acuerdo con diferentes métodos, de los cuales seguidamente se citarán algunos:

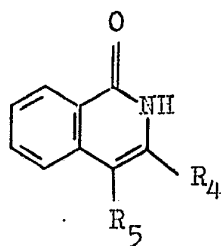
5 1-cloroisoquinoleínas de la fórmula general II pueden ser preparadas transformando por ejemplo isoquinoleínas no sustituidas en posición 1 con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial o con perácidos tales como ácido meta-cloroperbenzoico en los correspondientes N-óxidos, que luego al calentar reaccionan con oxiclорuro de fósforo para formar las deseadas 1-cloroisoquinoleínas. Sucesiones de reacción de este tipo están descritas por ejemplo en J. Am. Pharm. Sci. Ed. 41, 643 (1952) y son apropiadas especialmente para la preparación de 1-cloroisoquinoleínas sustituidas con alcoholo en posición 3 y/o en posición 4.

15 1-cloroisoquinoleínas de la fórmula II, en donde R<sub>4</sub> significa un átomo de cloro y R<sub>5</sub> significa hidrógeno, un radical alcoholo o un radical fenilo, pueden obtenerse por ejemplo calentando imidas de ácido homoftálico con dicloruro de éster fenílico de ácido fosfórico (Chem. Ber. 103, 1960 (1970)) o con oxiclорuro de fósforo (Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 980 (1900)). Otro método de preparación adicional es un procedimiento sin aislamiento del producto intermedio descrito en Chem. Ber. 102, 3666 (1969). En este caso se hacen reac

25  
7-3-74.

5 cionar 2-oximinoindan-1-onas con pentacloruro de fósforo en exceso en presencia de cloruro de hidrógeno anhidro. Las 3-cloro-2H-isoquinoleín-1-onas que aparecen como productos intermedios pueden también ser aisladas y hechas reaccionar separadamente de modo adicional para formar las 1-cloroisoquinoleínas.

10 La preparación de 1-cloroisoquinoleínas de la fórmula II se hace posible además calentando las 2H-isoquinoleín-1-onas adecuadamente sustituidas de la fórmula IV



IV

15

20 con cloruros de ácido fosfórico tales como oxiclорuro de fósforo (J. Am. Chem. Soc. 71, 937 (1949)), pentacloruro de fósforo o de modo correspondiente a la receta que aparece en Chem. Ber. 103, 1960 (1970) con dicloruro de éster fenílico de ácido fosfórico.

25 1-cloroisoquinoleínas de la fórmula II, en donde R<sub>4</sub> significa hidrógeno, un radical alcoholo o un radical fenilo y R<sub>5</sub> significa un átomo de cloro, pueden obtenerse a partir de las correspondientes 2H-iso-

7-3-74.

quinoleín-1-onas no sustituidas en posición 4 al calentar con por lo menos dos moles de pentacloruro de fósforo (Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 3470 (1885)).

5 Las 2-H-isoquinoleín-1-onas de fórmula IV  
necesarias para la preparación de las 1-cloroisoquinoleínas pueden obtenerse de acuerdo con varios procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo de modo correspondiente a las recetas que aparecen en J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 41, 643 (1952), Chim. Ther. 4,  
10 469 (1970), J. Org. Chem. 16, 800 (1951), Chem. Ber. 103, 1960 (1970).

De igual modo, para la preparación de los imidazoles de fórmula III se dispone de diferentes procedimientos, tales como los descritos en Ber. dtsh. Ges. 70, 570 (1937), Chem. Ber. 86, 96 (1953), Chem. Ber. 86, 88 (1953), Soc. 115, 227 (1919) o en Elderfield, Heterocyclic Compounds, volumen 5, en las páginas 209 a 223.

20 Las formas de realización del procedimiento según el invento se pueden hacer variar en general ampliamente en lo que se refiere a las condiciones de reacción y pueden ser acomodadas a las correspondientes circunstancias de cada caso. Por ejemplo, las reacciones se pueden llevar a cabo en ausencia o en presencia de disolventes a la temperatura ambiente o a tempe-  
25  
7-3-74.

ratura elevada. Preferiblemente se hacen transcurrir las reacciones a temperaturas entre 50 y 150°C.

Como disolventes entran en consideración: hidrocarburos aromáticos y alifáticos tales como éter de petróleo, ciclohexano, benceno y tolueno, halógenoalcanos, tales como tetracloruro de carbono, cloroformo, tetracloroetano o tetracloroetileno, éteres de cadena abierta y cíclicos tales como dialcoholéteres, glicoldialcoholéteres, diglicoldialcoholéteres, tetrahidrofurano, dioxano, dialcoholcetonas y cetonas cíclicas tales como acetona y ciclohexanona, alcoholes primarios, secundarios y terciarios, ésteres, acetonitrilo así como disolventes apróticos dipolares tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona, dimetilsulfóxido y hexametiltriámina de ácido fosfórico.

La reacción de los imidazoles de fórmula III con las isoquinoleínas de la fórmula II se lleva a cabo ventajosamente en presencia de una base. Como bases son apropiados hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos y bicarbonatos de metales alcalinos, bases orgánicas tales como aminas terciarias, piridina e imidazol de fórmula III en exceso.

El procedimiento reivindicado se puede llevar a cabo también haciendo reaccionar las isoquinoleínas de la fórmula II con derivados reactivos tales como

7-3-74.

mo, por ejemplo, derivados organometálicos de los imidazoles III. Para la preparación de los compuestos organometálicos de imidazol son apropiados por ejemplo hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, organilos de metales alcalinos tales como metil-litio, butil-litio o fenil-litio así como halogenuros de alcohilmagnesio y de arilmagnesio.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I en los que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, metilo o fenilo. Además de significar cloro,  $R_4$  tiene especialmente el significado de hidrógeno, y entre los significados citados para  $R_5$  entran en consideración preferiblemente hidrógeno, alcohol y fenilo.

La transformación de los compuestos libres en las sales fisiológicamente compatibles se efectúa, de acuerdo con métodos conocidos, con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido tartárico o ácido oxálico.

Las 1-(imidazol-1-il)-isoquinoleínas de la fórmula I y los procedimientos para la preparación de las mismas no son conocidas hasta el momento.

Como compuestos de acuerdo con el invento, aparte de los citados en los Ejemplos, se pueden prepa-

7-3-74.

rar preferiblemente los siguientes:

- 3-cloro-1-(2-metilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-1-(2-etilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-1-(2-fenilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 5 3-cloro-1-(4-fenilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-1-(4,5-dimetilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-1-(4,5-dietilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-1-(4,5-di-n-propilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-1-(4,5-di-n-butilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 10 3-cloro-1-(4,5-difenilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-metilisoquinoleína;
- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-etilisoquinoleína;
- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-n-propilisoquinoleína;
- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-sec.-propilisoquinoleína;
- 15 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-n-butilisoquinoleína;
- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-sec.-butilisoquinoleína;
- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-(n-pentil-1)-isoquinoleína;
- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-(n-pentil-2)-isoquinoleína;
- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-(n-pentil-3)-isoquinoleína;
- 20 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-(3-metil-n-butil-1)-isoquino  
leína;
- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-n-hexilisoquinoleína;
- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-(n-hexil-2)-isoquinoleína;
- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-(n-hexil-3)-isoquinoleína;
- 25 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-(4-metil-n-pentil-1)-isoquino

7.3.74.



- leína;
- 3-cloro-4-fenil-1-(2-etilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-4-fenil-1-(2-n-propilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
5. 3-cloro-4-fenil-1-(2-n-butylimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-4-fenil-1-(4-metilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-4-fenil-1-(4-etilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-4-fenil-1-(4-n-propilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 10 3-cloro-4-fenil-1-(4-n-butylimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-4-fenil-1-(4,5-dietilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-4-fenil-1-(4,5-di-n-propilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 15 3-cloro-4-fenil-1-(4,5-di-n-butylimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-4-fenil-1-(2-metil-4-fenilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-4-fenil-1-(2-etil-4-fenilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 20 3-cloro-4-fenil-1-(2-fenil-4-metilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 3-cloro-4-fenil-1-(2,4-difenilimidazol-1-il)-isoquinoleína;
- 25 1-(1-imidazolil)-4-metilisoquinoleína;
- 2-4-74.

1-(1-imidazolil)-4-n-propilisoquinoleína;  
1-(1-imidazolil)-4-sec.-propilisoquinoleína;  
1-(1-imidazolil)-4-sec.-butilisoquinoleína;  
1-(1-imidazolil)-4-(n-fenil-1)-isoquinoleína;  
5 1-(1-imidazolil)-4-(n-pentil-2)-isoquinoleína;  
1-(1-imidazolil)-4-(n-pentil-3)-isoquinoleína;  
1-(1-imidazolil)-4-(3-metilbutil-2)-isoquinoleína;  
1-(1-imidazolil)-3-metilisoquinoleína;  
1-(1-imidazolil)-3-n-propilisoquinoleína;  
10 1-(1-imidazolil)-3-n-butilisoquinoleína;  
1-(1-imidazolil)-4-cloro-3-metilisoquinoleína;  
1-(1-imidazolil)-4-cloro-3-n-propilisoquinoleína;  
1-(1-imidazolil)-4-cloro-3-n-butilisoquinoleína.

Los compuestos de acuerdo con el invento  
15 tienen valiosas propiedades terapéuticas. Así, disminuyen los lípidos en el suero y por lo tanto pueden ser aprovechados para la terapia de hiperlipidemias primarias y de ciertas hiperlipidemias secundarias, tales como por ejemplo en el caso de la diabetes, exteriori-  
20 zándose aquí también el efecto favorable sobre el estado diabético del metabolismo también en una actividad hipoglicémica de alguno de estos compuestos.

Dado que para la formación de enfermedades cardiacas coronarias un contenido acrecentado de  
25 grasa en la sangre es el factor de riesgo más esencial

7-3-74.

y de manera enteramente general valores o niveles de lípidos en el suero constituyen factores importantes de riesgo para la formación de fenómenos arterioescleróticos incluso de otras localizaciones, no sólo en la zona de los vasos de la coronaria, corresponde por lo tanto a la disminución de niveles acrecentados de lípidos en el suero una importancia extraordinaria para la profilaxia y la terapia de aterosclerosis, especialmente en la zona de los vasos de la coronaria. Toda vez que las sustancias descritas arriba con mayor detalle son capaces de disminuir en un animal niveles normales y acrecentados de lípidos en el suero, éstas son útiles para el tratamiento y profilaxia de enfermedades arterioscleróticas en hombres y en animales, especialmente en la zona de los vasos de la coronaria, pero también en otras zonas de vasos. La actividad hipolipidémica de los compuestos indicados pudo ser mostrada, entre otras maneras, en las siguientes disposiciones de ensayo:

1.- Ratas machos con contenido normal de lípidos en el suero. Los valores indicados en la Tabla 1 representan las variaciones de las concentraciones en el suero de determinadas clases de lípidos después de un tratamiento durante 8 días en diferentes dosificaciones, allí indicadas. La administración se efectuó por vía oral con la sonda de garganta. En general, an-

7-3-74.



tes y después del tratamiento, se tomó sangre y en el suero se determinó la concentración de coles<sup>te</sup>sterina según el método de Lauber y Richterich, y la concentración de triglicéridos según el método de Eggstein y Kreutz. En los Ejemplos indicados de las tablas siguientes, las variaciones de lípidos en el suero que aparecen como consecuencia del tratamiento con las sustancias están definidas del siguiente modo:

10 a.- las variaciones porcentuales del grupo tratado, referidas al valor anterior del grupo tratado, estableciéndose como 100% el valor anterior; y

15 b.- la variación del valor posterior del grupo tratado en relación con el valor posterior de un grupo testigo no tratado sometido al mismo tiempo a experimentación (grupo placebo), estableciéndose como 100% el grupo placebo. El valor situado delante de una línea transversal representa por lo tanto la variación porcentual en relación con el valor de partida, y el valor situado detrás de la línea transversal representa la va  
20 riación porcentual del grupo de preparado, referida al grupo placebo.

25 2a.- La hipertrigliceridemia de las ratas machos inducida con carbohidratos provocada por administraciones de fructosa. Esta es fuertemente disminuida mediante un tratamiento previo por vía oral durante tres

2-4-74.

días con las sustancias indicadas, en comparación con un grupo placebo (Tabla 2).

3a.- Hipercolesterinemia dietético-medica-  
mentosa de la rata o →

5                    Todos los animales fueron alimentados con una dieta enriquecida mediante 2% de coles-  
terina, 2% de colato de sodio, 0,3% de metiltiouracilo, 20% de grasa de coco y 44% de azúcar de caña a partir de la 3a admi-  
nistración de preparado.

10                    La concentración de lípidos en el suero de los animales tratados con los compuestos indicados es comparada con la de un grupo placebo en las mismas condiciones de dieta. Según la experiencia la dieta in-  
dicada puede aumentar la concentración de coles-  
terina en el suero en el espacio de una semana hasta aproxima-  
15                    damente el valor diez veces mayor y la concentración de triglicéridos en el suero hasta el valor tres veces ma-  
yor. Los compuestos indicados son administrados una vez por día con la sonda de garganta a un grupo colectivo  
20                    de ratas, cada uno de 10 animales. La reducción porcentual de la concentración de lípidos en el suero del gru-  
po tratado en comparación con el grupo placebo (dieta sola sin preparado) está indicada en las Tablas (Tabla  
3).

25                    4a.- Hipercolesterinemia dietética de la  
7-3-74.

rata o ↗

5 Todos los animales fueron alimentados con una dieta enriquecida mediante 2% de coles-  
terina y 20% de grasa de coco. Las concentraciones de lípidos en el suero de los animales tratados con los compuestos es comparada con la de un grupo testigo no tratado (grupo placebo) con la misma dieta (Tabla 4).

5a.- Hiperlipidemia con Tritón de la  
ta o ↗

10 La influencia del tratamiento previo duran-  
te 4 días con los compuestos indicados sobre la forma-  
ción de la hiperlipidemia generada mediante administra-  
ción i.p. de 300 mg/kg de Tritón<sup>(R)</sup> WR 1339 es compara-  
da con la de un grupo placebo bajo la influencia de Tri-  
ton (Tabla 5).

6a.- Hipercolesterinemia dietética del  
conejo.

20 Unos conejos reciben ofrecida libremente,  
comenzando con la primera administración de preparado,  
una dieta que contiene 2% de coles-  
terina y 20% de grasa  
de coco. El considerable aumento de la coles-  
terina en  
el suero producido como consecuencia de esta dieta (has-  
ta 20 veces el valor normal) es inhibido o retardado  
cronológicamente mediante los preparados administrados  
una vez por día por vía oral con la sonda de garganta.

7-3-74.

La inhibición porcentual es calculada a partir de una comparación con un grupo placebo alimentado con la misma dieta (Tabla 6).

5 El favorable efecto de los compuestos de la fórmula I sobre la perturbación diabética del metabolismo, especialmente de personas adiposas y obesas se debe no sólo a la normalización del metabolismo de grasas perturbado, es decir al efecto antihiperlipidémico, sino también a un efecto sobre el metabolismo de carbo-  
10 hidratos.

El efecto de disminución del azúcar en la sangre fue comprobado del siguiente modo:

1.- Con ayuda de la variación del azúcar en el suero de ratas o normales en ayunas durante 20  
15 horas, después de tratamiento durante ocho días con los compuestos indicados, en comparación con el grupo placebo. La determinación del azúcar en la sangre se efectuó con el autoanalizador (Tabla 7).

2.- Con ayuda de la influencia sobre el  
20 azúcar en la sangre en ratas o, que se encontraban en un estado de metabolismo gluconeogénico; éste fue producido mediante 44 horas de ayuno y adición adicional de 10 mg/kg de prednisolona i. p. 24 horas antes de la toma de sangre. La administración de los compuestos in-  
25 dicados se efectuó una vez por día por vía oral con la

7-3-74.

sonda de garganta en 9 días que precedían a la toma de sangre y adicionalmente 3 horas antes de la toma de sangre. Se efectuó comparación con un grupo placebo. La determinación del azúcar en la sangre se llevó a cabo con el autoanalizador.

3.- Con ayuda de la variación de la glucosa en la sangre por medio de los preparados indicados (en comparación con un grupo placebo) en ratas <sup>o</sup>, que después de una administración por vía oral durante tres días de los compuestos indicados habían sido cargadas con fructosa. La determinación de la glucosa en la sangre se efectuó de acuerdo con el método de la hexoquinasa directamente en el producto hemolizado (Tabla 9).

Los nuevos compuestos pueden ser utilizados por sí solos o mezclados con excipientes farmacológicamente aceptables. En este caso se prefiere una forma de administración por vía oral. Para este fin los compuestos activos son mezclados con sustancias en sí conocidas y son llevados mediante métodos en sí conocidos a formas de administración apropiadas, tales como tabletas, cápsulas enchufables, suspensiones acuosas u oleosas o soluciones acuosas u oleosas. Como excipientes inertes pueden utilizarse, por ejemplo, carbonato de magnesio, lactosa o fécula de maíz con adición de otras sustancias, tales como por ejemplo estearato de

7-3-74.

magnesio. En este caso la preparación puede efectuarse tanto en forma de granulado seco o de granulado húmedo. Como sustancias excipientes oleosas o disolventes oleo-  
5   tales y animales, tales como por ejemplo aceite de gira-  
sol o aceite de hígado de bacalao. Como dosis individual  
entran en consideración las de aproximadamente 3 a 200  
mg/kg/día.

10                   Una utilización especial de los nuevos com-  
puestos estriba en la combinación con otras sustancias  
activas. Junto con otras sustancias apropiadas pertene-  
cen a ellas sobre todo:

15                   Agentes antidiabéticos tales como por  
ejemplo Glicodiazin, Tolbutamida, Glibenclamida, Fhen-  
formin, Buformin, Metformin o agentes para la circula-  
ción en su sentido más amplio, pero especialmente agen-  
tes dilatadores de la coronaria tales como Chromonar o  
Frenilamina y sustancias que disminuyen la presión san-  
guínea, tales como reserpina,  $\alpha$ -metil-Dopa o Clonidina,  
20   otros agentes de disminución de los lípidos, o agentes  
geriátricos, psicofármacos tales como por ejemplo Clo-  
rodiazepóxido, Diazepam o Meprobamato así como vitami-  
nas.

7-3-74.

7-3-74.

Tabla 1

Variación después de 8 administraciones por vía oral a una rata  $\sigma^7$  normolipidémica con mg/kg/día.

	100		50		10	
Compuesto del ejemplo	Coleste- rina en el suero	Triglicé- ridos en el suero	Coleste- rina en el suero	Triglicé- ridos en el suero	Coleste- rina en el suero	Triglicé- ridos en el suero
1	-22/-10	-69/-56	-12/- 9	- 3/- 5	-25/-27	
2		-62/-62	-21/-17			
10	-10/-17	-66/-54		/-25	/-25	
11		-72/-42				
15		-57/-55	-21/-17	-33/-29		-20/-36
3	-26/-43	-30/-24				-21/-14
7			-41/-31	-18/-14	-15/- 8	
6			-22/-25	-21/-23	-17/-13	
13		-20/-22				
Clofibrato	-25/-17	-21/-15	- 8/- 6	-15/-10	inactivo	0,3 mg/kg/día
1	- 1/	-42/-26	-10/- 6	-60/-20		-16/-50

7-3-74.

Tabla 2

Hipertrigliceridemia inducida por carbohidratos.

% de variación después de carga con fructosa y de la 3ª administración por vía oral a una rata o<sup>7</sup> con mg/kg/día.

Dosis de compuesto del Ejemplo	100 Coleste- rina en el suero	Triglicé- ridos en el suero	30 Coleste- rina en el suero	Triglicé- ridos en el suero	10 Coleste- rina en el suero	Triglicé- ridos en el suero
1		-76				-43
11					-38	-49
2		-79		-71		
10			-30	-79		
15		-93		-75		
3	-20	-70				
Clofibrato		-34		-20		inactivo

7-4-74.

Tabla 3

Efecto antihiperlipidémico en ratas o, en las cuales comenzando con la 5ª administración de preparado, se indujo por vía dietético-medicamentosa una hiperlipidemia. Comparación con un grupo placebo.

Compuesto mg/kg/día	% de variación de:		
	Colesterina total en el suero después de días:	Triglicéridos en el suero después de días:	
	7	14	7
Ejemplo 1	100	-62	+ 9
	10	-19	+12
Clofibrato	100	-12	- 7
			14
			-52
			-19
			- 4

7.3.74.

Tabla 4

Efecto antihiperlipidémico en ratas o<sup>7</sup>, a las cuales, comenzando con la 1<sup>a</sup> administración de preparado, se ofrece una dieta enriquecida con 2% de colesteroína y 20% de grasa de co. Comparación con un grupo placebo.

Compuesto	mg/kg/día	% de variación de colesteroína en el suero después de días	10	15	24	31	38	45
del Ejemplo 1	33	-15	-45	-26	-20	-25	-22	-22
	10	+10	-28	-19	-9	-5	-5	-5
	3,3	+2	-30	-19	-4	-19	-12	-12
Clofibrato	100	-3	-4	+4	+35	+11	+32	+32

		% de variación de triglicéridos en el suero
del Ejemplo 1	33	-32
	10	-31
	3,3	-15
Clofibrato	100	-5

1 23 1

7-3-74.

Tabla 5  
 Hiperlipidemia con TRITON de una rata o  $\rightarrow$

	Dosis mg/kg/día	Colesterina total en el suero mg/100 ml $\bar{x}$	% de variación con relación a testigos	Triglicéridos en el suero milimoles/li- tro $\bar{x}$	% de variación con respecto a testigos.
Testigo	-	510		42,43	
Compuesto del					
Ejemplo 1	100	307	-40	36,63	-14
	30	436	-15	32,28	-24
Clofibrato	100	364	-29	55,56	-16

7.3.74.

Tabla 6

Efecto inhibitorio contra la formación de una hipercolesterinemia en conejos que, comenzando con la 1ª administración de preparado, recibieron una dieta enriquecida con 2% de colesteroína y 20% de grasa de coco. Comparación con un grupo placebo tratado con la misma dieta.

Compuesto	mg/kg/día	% de variación de colesteroína en el suero después de días	10	17	24	31	38	46
del Ejemplo 1	10	-40	-27	-8	-53	-8		
Clofibrato	100	-52	-57	-24	-18	+16		

7-3-74.

Tabla 7  
de variación del azúcar en el suero (autoanalizador) después de 8 administraciones  
por vía oral a una rata  $\nearrow$  con mg/kg/día.

Compuesto del Ejemplo	100	30	10
10	-46/-42		
13	-41/-43		
5	-12/-35		
6			-21/-48
17		-12/-11	
Phenformin	/-10		

7-3-74.

Tabla 8

% de variación del azúcar en el suero (autoanalizador) después de 10 administraciones por vía oral a una rata en ayunas tratada con prednisolona con mg/kg/día.

	100
Compuesto del Ejemplo 15	-13
Phenformin	- 7

7-3-74.

Tabla 9

de variación de la glucosa en la sangre (método de la hexoquinasa) en una rata  
o cargada con fructosa después de 8 administraciones por vía oral, en comparación  
con el grupo placebo

Compuesto del Ejemplo	100 mg/kg/día	30 mg/kg/día
2	-45	-12
10		-22
15	-31	- 7
5	- 9	

Ejemplo 1.

Clorhidrato de 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-fenilisoquinoleína

a) 3-cloro-4-fenil-2H-isoquinoleína-1

5 A una suspensión de 23,7 g (0,1 moles) de 2-oximino-3-fenil-indanona-1 en 200 ml de tetracloruro de carbono se incorporan con agitación 22,9 g (0,11 moles) de pentacloruro de fósforo de manera que el disolvente entra en ebullición. Después de agitar du  
10 rante cuatro horas a la temperatura ambiente se añade gota a gota una mezcla de 20 ml de metanol y 5 ml de agua y se deja reposar durante 24 horas. La mezcla de reacción es concentrada por evaporación en vacío, el residuo es calentado a reflujo durante una hora con 100  
15 ml de metanol. Después del enfriamiento el producto es filtrado con succión, lavado con un poco de metanol y recristalizado en metanol.

Cristales incoloros de p. de f. 276 a 278°C.

b. 1,3-dicloro-4-fenilisoquinoleína.

20 100 g (0,39 moles) de 3-cloro-4-fenil-2H-isoquinoleína-1 bruta son calentados a 150°C durante 4 horas en un autoclave en una mezcla de 400 ml de  $\text{POCl}_3$  y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Tras la concentración en vacío de la solución de reacción el  
25 aceite remanente es vertido sobre hielo y llevado a

7-3-74.

cristalización por adición de cristales de inoculación. Tras recristalización en éter de petróleo (60 a 90°C) el producto funde a 94 hasta 95°C.

Se puede preparar también 1,3-dicloro-4-  
5 fenilisoquinoleína calentando a 140 hasta 150°C durante  
4 horas cantidades en peso iguales de 3-cloro-4-fenil-  
-2H-isoquinoleína-1 y pentacloruro de fósforo y separan-  
do al mismo tiempo por destilación el oxiclорuro de fós-  
foro formado. El pentacloruro de fósforo en exceso es  
10 hidrolizado con hielo, el producto es recogido en clo-  
roformo, lavado con H<sub>2</sub>O y recristalizado en éter de pe-  
tróleo después de la eliminación del disolvente.

c.- 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-feniliso-  
quinoleína.

15 15 g (0,5 moles) de una suspensión al 80%  
de hidruro de sodio en aceite mineral son incorporados  
con agitación en una solución de 37,5 g (0,6 moles) de  
imidazol en 250 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto. Se  
continúa calentando a ebullición durante 30 minutos y  
20 luego se añade gota a gota una solución de 109,6 g (0,4  
moles) de 1,3-dicloro-4-fenilisoquinoleína en 100 ml de  
1,2-dimetoxietano absoluto. A continuación se pone en  
ebullición a reflujo durante 3 horas, se expulsa el di-  
solvente en vacío y se reparte el residuo entre cloruro  
25 de metileno y agua. La fase orgánica es lavada con agua,

7-3-74.

el disolvente es eliminado en vacío y el producto es re  
cristalizado en tolueno.

P. de f.: 165 a 168°C.

Clorhidrato:

5                   40 g de la base son disueltos en un poco  
de cloruro de metileno moderadamente caliente y la solu  
ción es diluida con una cantidad cuatro veces mayor de  
benceno. Al añadir HCl etéreo y triturar precipita el  
clorhidrato. Recristalización en cloruro de metileno/  
10                   benceno. Punto de descomposición >195°C.

Fosfato:

Una solución concentrada de la base en  
acetona es mezclada con una solución de la cantidad 1,1  
molar de ácido fosfórico cristalizado en un poco de ace  
15                   tona. El fosfato se separa por cristalización al repo  
sar. P. de f.: 175 a 177°C.

d. 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-feniliso-  
quinoleína.

20                   A 27,4 g (0,1 moles) de 1,3-dicloro-4-fe  
nilisoquinoleína y 10,2 g (0,15 moles) de imidazol se  
añade una solución de 8,2 g (0,145 moles) de hidróxido  
de potasio en 50 ml de dimetilformamida y se calienta  
a 130°C durante 3 horas. Se añaden 400 ml de benceno a  
la mezcla de reacción obtenida y se lava varias veces  
25                   con agua, se seca con sulfato de magnesio, se evapora

7-3-74.

el disolvente y el residuo recristaliza en tolueno, p. de f. 165 a 168°C.

e. 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-fenilisoquinoleína.

5                    2,74 g (10 milimoles) de 1,3-dicloro-4-fenilisoquinoleína y 2,04 g (30 milimoles) de imidazol son calentados a 150°C durante 3 horas en 5 ml de dimetilformamida. Se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1d.

10                    f. 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-fenilisoquinoleína.

15                    2,74 g (10 moles) de 1,3-dicloro-4-fenilisoquinoleína, 1,02 g (15 milimoles) de imidazol y 2,7 g (15 milimoles) de tri-n-butilamina son calentados a reflujo durante 18 horas en 5 ml de dioxano. Se somete a tratamiento de manera análoga al Ejemplo 1c.

g. 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-fenilisoquinoleína.

20                    Se ponen en ebullición a reflujo 2,74 g (10 milimoles) de 1,3-dicloro-4-fenilisoquinoleína, 1,02 g (15 milimoles) de imidazol y 5 ml de piridina durante 8 horas, después del enfriamiento se reparte entre benceno y agua y se cromatografía sobre gel de sílice el residuo que queda después de concentrarse por evaporación la fase orgánica. Como agente de elución es

25  
7-3-74.

apropiado cloroformo/metanol 95:5.

Ejemplo 2.

3-cloro-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína

Reacción análogamente al Ejemplo 1c a partir de 1,3-dicloroisoquinoleína. P. de f. 160 a 161°C.

5 Clorhidrato: p. de f. 251°C.

Ejemplo 3.

3-cloro-1-(2-metil-imidazol-1-il)-4-fenilisoquinoleína.

Reacción análogamente al Ejemplo 1c con 2-metilimidazol. P. de f. 167 a 168°C. Clorhidrato: p. de f. 231 a 232°C.

10

Ejemplo 4.

Clorhidrato de 3-cloro-1-(4-fenilimidazol-1-il)-4-fenilisoquinoleína.

Reacción análogamente al Ejemplo 1c con 4(5)-fenilimidazol. P. de f. 255 a 257°C.

15

Ejemplo 5.

Oxalato de 3-cloro-(2-fenilimidazol-1-il)-4-fenilisoquinoleína.

A 4,3 g (50 milimoles) de 2-fenilimidazol en 50 ml de dioxano absoluto se añaden en porciones 870 mg (29 milimoles) de una suspensión al 80% de hidruro de sodio en aceite mineral y se calienta a 50, hasta 60°C hasta que está terminado el desprendimiento de hidrógeno. Después de ello se incorporan 7,1 g (26 milimoles) de 1,3-dicloro-4-fenilisoquinoleína y tras evapo-

20

25

7-3-74.



18 M

rar el disolvente se calienta durante 7 horas a 140 hasta 150°C. La mezcla de reacción es repartida entre cloroformo y agua, la fase orgánica es secada y concentrada por evaporación. El producto es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloroformo-acetato de etilo 8:2. Se le disuelve en isopropanol y se precipita el oxalato con una solución de 1,6 g de ácido oxálico en isopropanol. Finalmente se recrystaliza en etanol. P. de f.: 192 a 194°C (con descomposición).

Ejemplo 6.

3-cloro-1-(4,5-dimetilimidazol-1-il)-4-fenilisoquinoleína

Reacción análogamente al Ejemplo 5 con 4,5-dimetilimidazol. P. de f. 164 a 165°C. Clorhidrato: p. de f. 264 a 265°C.

Ejemplo 7.

3-cloro-1-(4,5-difenilimidazol-1-il)-4-fenilisoquinoleína

Reacción análogamente al Ejemplo 5 con 4,5-difenilimidazol. P. de f. 195 a 196°C.

Ejemplo 8.

1-(1-imidazolil)-4-ciclohexilisoquinoleína

a) 4-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

Con agitación se incorporan en 1.800 g de ácido polifosfórico a 130°C 195 g (0,71 moles) de éster etílico de

10-5-74.

ácido N-(2-ciclohexil-2-feniletíl)-carbámico de manera tal que la temperatura interior es de 130 a 140°C. La temperatura es mantenida a 140°C durante 30 minutos más. Después del enfriamiento a aproximadamente 70°C la  
5 mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se deja reposar durante la noche. El producto es filtrado con succión y repartido entre agua y cloroformo. La fase orgánica es lavada con agua y con solución saturada de bicarbonato de sodio, es secada y concentrada por evaporación. El residuo es recristalizado en etanol. P. de f. 156 a 157°C.

b. 4-ciclohexil-2H-isoquinoleín-1-ona.

50 g de 4-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona y 20 g de paladio al 30% sobre carbón, humedecido con metanol, son calentados a 220°C en corriente de argón con agitación. El análisis por cromatografía en capa delgada indica que la reacción está prácticamente terminada después de 75 minutos. El producto es disuelto en cloroformo, el catalizador es separado y la solución orgánica es concentrada por evapo  
20 ración. Después de la recristalización en acetona se obtienen cristales incoloros de p. de f. 111 hasta 112°C.

c. 1-cloro-4-ciclohexilisoquinoleína.

25  
7-3-74.

40,7 g (0,18 moles) de 4-ciclohexil-2H-

-isoquinoleín-1-ona y 340 g (2 moles) de oxocloruro de fósforo son calentados a reflujo durante 5 horas. El  $\text{POCl}_3$  en exceso es eliminado en vacío, el residuo es vertido sobre hielo y el producto es extraído con bence  
5 no. La fase orgánica es lavada con agua, secada con sulfato de magnesio y concentrada por evaporación. Con ayuda de carbón activo se recristaliza el residuo en éter de petróleo. P. de f. 53 a 55°C.

10 d.- 1-(1-imidazolil)-4-ciclohexilisoquinoleína.

Se hacen reaccionar 3,4 g (50 milimoles) de imidazol con 1,9 g (49 milimoles) de amida de sodio en 50 ml de dioxano absoluto hasta la terminación del desprendimiento de amoníaco. Después de ello se agregan  
15 9 g (37 milimoles) de 1-cloro-4-ciclohexilisoquinoleína y se evapora el disolvente. Se calienta a 140°C durante 3 horas, se reparte la mezcla de reacción entre cloruro de metileno y agua, y la fase orgánica se concentra por evaporación tras haber secado con sulfato de magnesio.  
20 El producto bruto oleoso es recogido en 30 ml de éter y cristaliza al triturar. P. de f. 92 a 93°C, clorhidrato: p. de f. 228 a 229°C.

Ejemplo 9.

1-(4-fenilimidazol-1-il)-4-ciclohexilisoquinoleína

25 Reacciona análogamente al Ejemplo 5 con

7-3-74.

4(5)-fenilimidazol y 1-cloro-4-ciclohexilisoquinoleína.

P. de f. 169 a 170°C.

Diclorhidrato: p. de f. 192 a 194°C.

Ejemplo 10.

5 Clorhidrato de 4-etil-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína.

a. 4-etil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

Reacción análogamente al Ejemplo 8a a partir de éster etílico de ácido N-(2-fenilbutil)-carbámico.

10 P. de eb.<sub>0,9</sub> 159 a 164°C.

b. 4-etil-2H-isoquinoleín-1-ona.

Reacción análogamente al Ejemplo 8b a partir de 4-etil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona. P. de f. 133 a 134°C.

15 c. 4-etil-1-cloro-isoquinoleína.

Reacción análogamente al Ejemplo 8c a partir de 4-etil-2H-isoquinoleín-1-ona. P. de eb.<sub>0,1</sub> 98 a 100°C.

20 d. Clorhidrato de 4-etil-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína.

Reacción análogamente al Ejemplo 8d a partir de 4-etil-1-cloroisoquinoleína. P. de f. 208 a 209°C.

Ejemplo 11.

4-n-butil-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína.

25 a. 4-n-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-

7-3-74.

-1-ona.

Reacción análogamente al Ejemplo 8a a partir de éster etílico de ácido N-(2-fenil-n-hexil)-carbámico. P. de eb.<sub>0,6</sub> 164 a 168°C.

5 b. 4-n-butil-2H-isoquinoleín-1-ona.

Reacción análogamente al Ejemplo 8b a partir de 4-n-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona. P. de f. 92 a 95°C.

c. 4-n-butil-1-cloroisoquinoleína.

10 Reacción análogamente al Ejemplo 8c a partir de 4-n-butil-2H-isoquinoleín-1-ona. P. de eb.<sub>0,1</sub> 110 a 112°C.

d. Clorhidrato de 4-n-butil-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína.

15 Reacción análogamente al Ejemplo 8d a partir de 4-n-butil-1-cloro-isoquinoleína. P. de f. 206 a 207°C.

Ejemplo 12.

20 Clorhidrato de 4-n-butil-1-(4-fenilimidazol-1-il)-isoquinoleína.

Reacción análogamente al Ejemplo 8d a partir de 4-n-butil-1-cloroisoquinoleína y 4(5)-fenilimidazol. P. de f. 166 a 167°C.

Ejemplo 13.

25 4-n-hexil-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína

7-3-74.

a. 4-n-hexil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

Reacción análogamente al Ejemplo 8a a partir de éster etílico de ácido N-(2-fenil-n-octil)-carbámico. P. de eb. 0,5 170 a 175°C.

b. 4-n-hexil-2H-isoquinoleín-1-ona.

Reacción análogamente al Ejemplo 8b a partir de 4-n-hexil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona. P. de f. 82 a 85°C.

10 c. 1-cloro-4-n-hexilisoquinoleína.

Reacción análogamente al Ejemplo 8c a partir de 4-n-hexil-2H-isoquinoleín-1-ona. P. de eb. 0,1 119 a 123°C.

15 d. Clorhidrato de 4-n-hexil-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína.

Reacción análogamente al Ejemplo 8d a partir de 1-cloro-4-n-hexilisoquinoleína. P. de f. 167 a 168°C.

Ejemplo 14.

20 Clorhidrato de 1-(2-metilimidazol-1-il)-4-fenilisoquinoleína

Reacción análogamente al Ejemplo 8d a partir de 1-cloro-4-fenilisoquinoleína y 2-metilimidazol. P. de f.: 243 a 244°C.

7-3-74.

Ejemplo 15.

Oxalato de 1-(1-imidazolil)-4-fenilisoquinoleína

5 9,15 g (30 milimoles) de 3-cloro-1-(1-imidazolil)-4-fenilisoquinoleína en 100 ml de etanol y 4,8 ml de trietilamina son hidrogenados a 60°C en un aparato de hidrogenación en presencia de 1 g de paladio al 10% sobre BaSO<sub>4</sub>. Después de aproximadamente 3 horas se ha absorbido 1 mol de hidrógeno y pasa a detenerse la hidrogenación. Después de la separación del catalizador se concentra y el residuo se recoge en acetato de etilo y agua. La fase acuosa es extraída nuevamente con acetato de etilo, las soluciones en acetato de etilo reunidas son lavadas con agua y secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Con una solución de 3,0 g (33 milimoles) de ácido oxálico en 15 acetato de etilo se precipita el oxalato. Punto de descomposición: 220°C.

Ejemplo 16.

Clorhidrato de 3-etil-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína.

a. 3-etilisoquinoleína-1-ona.

20 A 128 g (0,73 moles) de ácido 2-etilcinámico en 1.200 ml de acetona absoluta se añaden gota a gota 88,3 g (0,87 moles) de trietilamina en 100 ml de acetona absoluta. Se agita ulteriormente durante 10 minutos y luego se añaden gota a gota con agitación 94,6 g (0,87 moles) de cloroformiato de etilo en 100 ml de  
25  
7-3-74.

acetona absoluta. Después de una hora se vierte gota a gota una solución concentrada de 65 g (1 mol) de azida de sodio en un poco de agua y se agita ulteriormente durante 30 minutos. El disolvente es eliminado en su mayor parte en vacío a la temperatura ambiente y el residuo es vertido sobre hielo. Se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua y se sec cuidadosamente con  $MgSO_4$ . Esta solución de la azida de ácido se incorpora gota a gota en 350 ml de difeniléter hirviendo, siendo separado por destilación al mismo tiempo el cloruro de metileno. Se calienta a reflujo durante una hora más y después de ello se elimina el disolvente en vacío. El residuo es recristalizado en etanol. P. de f. 139 a 140°C.

15                                    b. 3-etil-1-cloroisoquinoleína.

  14 g (81 milimoles) de 3-etilisoquinoleína-1-ona son calentados a reflujo en 50 ml de  $POCl_3$  hasta que el análisis por cromatografía en capa delgada de la mezcla de reacción indica el final de dicha reacción. Se concentra en vacío, el residuo se vierte sobre hielo y se alcaliniza con lejía de sosa diluida. El producto es extraído con cloruro de metileno y destilado tras el secado. P. de eb. 0,1 101 a 104°C.

25                                    c. 3-etil-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína.  
Reacción análogamente al Ejemplo 3d con

7-3-74.

3-etil-1-cloroisoquinoleína. P. de f. 85 a 86°C. Clorhidrato: p. de f. 224 a 225°C.

Ejemplo 17.

3-etil-4-cloro-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína

5 a. 3-etil-1,4-dicloro-isoquinoleína.  
15 g (87 milimoles) de 3-etilisoquinoleína-1-ona y 35,2 g (174 milimoles) de pentacloruro de fósforo son calentados a 110 hasta 120°C durante 4 horas. A continuación se hidroliza con etanol gota a gota, al mismo tiempo que se enfría, y la mezcla de reacción es repartida entre agua y benceno. Después del secado y de la concentración por evaporación de la fase orgánica queda como residuo un aceite amarillento, que es hecho reaccionar sin purificación adicional.

10 b. 3-etil-4-cloro-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína.

Reacción análogamente al Ejemplo 8d a partir de 3-etil-1,4-dicloro-isoquinoleína. P. de f. 115°C.  
Fosfato: p. de f. 148 a 149°C.

20 Ejemplo 18.

1-(1-imidazolil)-3-fenilisoquinoleína

a. 3-fenil-2H-isoquinoleína-1-ona.

Reacción análogamente al Ejemplo 15a a partir de ácido 2-fenilcinámico. P. de f. 195 a 196°C.

25 b. 1-cloro-3-fenilisoquinoleína.

7-3-74.

Reacción análogamente al Ejemplo 15b a partir de 3-fenil-2H-isoquinoleín-1-ona. P. de f. 76°C.

c. 1-(1-imidazolil)-3-fenilisoquinoleína.

5 Reacción análogamente al Ejemplo 8d a partir de 1-cloro-3-fenilisoquinoleína. P. de f. 141 a 142°C.

Oxalato: p. de f.: 189 a 190°C.

Ejemplo 19.

4-cloro-1-(1-imidazolil)-3-fenilisoquinoleína

10 a. 1,4-dicloro-3-fenilisoquinoleína.

Reacción análogamente al Ejemplo 16a a partir de 3-fenil-2H-isoquinoleín-1-ona. P. de f. 159°C.

b. 4-cloro-1-(1-imidazolil)-3-fenilisoquinoleína.

15 Reacción análogamente al Ejemplo 8d a partir de 1,4-dicloro-3-fenilisoquinoleína. P. de f. 189°C.

Oxalato: p. de f. 181 a 182°C.

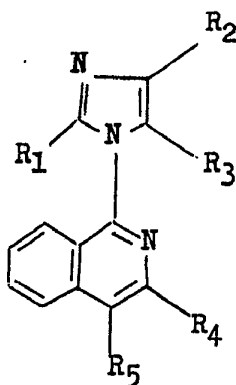
20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 26 de Marzo de 1973, bajo el Nº P 23 14 985.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

7-3-74.

## REIVINDICACIONES

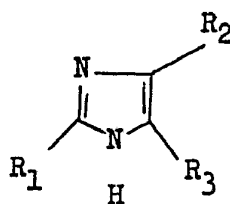
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España. por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1.<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de 1-(1-imidazolil)-isoquinoleínas de la fórmula general I



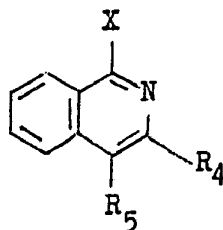
10 en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno, un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenilo, pudiendo  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  ser iguales o diferentes,

$R_4$  significa hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical fenilo o cloro, y  $R_5$  significa hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholo con 5 a 8 átomos de carbono, un radical fenilo o cloro, caracterizado por que se hacen reaccionar conjuntamente imidazoles adecuadamente sustituidos de la fórmula general III



III

en donde  $R_1$  hasta  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, o derivados de éstos capaces de reaccionar, con compuestos de la fórmula II



II

en donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen los significados arriba indicados y X significa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara 3-cloro-1-(1-imida-

zolil)-4-fenilisoquinoleína o sus sales fisiológicamente compatibles.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara 3-cloro-1-(4,5-dimetilimidazolil-1-il)-4-fenilisoquinoleína o sus sales fisiológicamente compatibles.

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara 3-cloro-1-(4,5-difenilimidazol-1-il)-4-fenilisoquinoleína o sus sales fisiológicamente compatibles.

15 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara 3-cloro-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína o sus sales fisiológicamente compatibles.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara 4-n-butil-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína o sus sales fisiológicamente compatibles.

20 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara 4-etil-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína o sus sales fisiológicamente compatibles.

25 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara 4-fenil-1-(1-imidazolil)-isoquinoleína o sus sales fisiológicamente compatibles.

mente compatibles.

5 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara 3-cloro-1-(2-metilimidazol-1-il)-4-fenilisoquinoleína o sus sales fisiológicamente compatibles.

10ª.- Procedimiento para la preparación de 1-(1-imidazolil)-isoquinoleínas.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 MAR, 1976

P.A.

Alberto de E...  
Por F...  
