

431020

15 OCT. 1974

P.- 58.802  
Hoe 73/F319K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Incl. Cl. CO7D
----------------

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

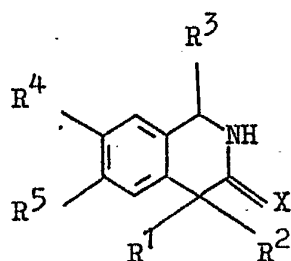
establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
1,4-DIHIIDRO-2H-ISOQUINOLEINA"  
(Clase Internacional CO7d)

Se conocen 1-fenil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3onas no sustituidas en posición 4 por Acad. Sci. Hung. 60, (1969), página 177; y 1-alcohol-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-onas no sustituidas en posición 4 por la patente de los Estados Unidos número 3.480.634. 1-fenil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-onas sustituidas con alcohol en posición 4, y su efecto anticonvulsivo se han descrito en la patente belga 784.037.

Se ha encontrado ahora que 1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-onas sustituidas en posición 4 con radicales básicos y sustituidas en posición 1 con fenilo o con piridilo, son activas sobre la circulación y sobre el corazón.

Por lo tanto son objeto del invento derivados de 1,4-dihidro-2H-isoquinoleína de la fórmula general I



(I)

en donde

R<sup>1</sup> significa hidrógeno o un radical alcohol de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono;

- 5  $R^2$  significa un radical dialcohilaminoalcoholo de bajo peso molecular, en donde los dos radicales alcoholo del grupo dialcohilamino pueden formar también, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo saturado de 5, 6 ó 7 miembros, en el que un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, por un átomo de azufre o por un átomo de nitrógeno adicional, sustituido eventualmente con hidrógeno, con alcoholo  $C_1-C_4$  o con el radical fenilo; o  $R^1$  juntamente con  $R^2$  puede formar un anillo saturado de cinco o seis miembros, que contiene un átomo de nitrógeno;
- 10  $R^3$  significa un radical fenilo, que eventualmente está sustituido una o dos veces con halógeno, con un grupo nitro, amino, sulfamilo, con un grupo acilamino o alcoholo en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, o también significa el radical piridilo;
- 15  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono; y
- 20 X representa oxígeno o azufre, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

Entre los radicales mencionados para  $R^1$  se prefiere hidrógeno, para  $R^2$  se prefiere un radical dialcohilaminoalcoholo de la fórmula

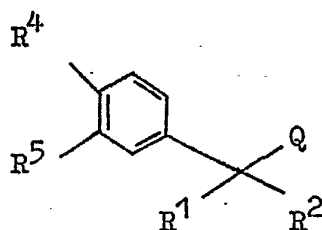
7-10-74.

$-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{Z} \\ \diagdown \text{Y} \end{matrix}$  en donde n es preferiblemente el número 2 ó 3 y Z e Y son radicales carbonados iguales con 1 a 4 átomos de carbono o Z e Y, juntamente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, además el radical morfolinoetilo, para R<sup>3</sup> se prefiere un anillo fenilo sustituido una o dos veces con cloro, con un grupo amino o sulfamilo, así como el radical piridino, para R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se prefieren sustituyentes iguales, prefiriéndose especialmente hidrógeno o los grupos metoxi.

Objeto del invento son además modos de procedimiento para la preparación de estos compuestos, así como preparados farmacéuticos a base de los mismos.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento está caracterizado porque

a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula II



(II)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I y

7-10-74.

Q significa un grupo  $-\text{CN}$  o  $-\text{CXNH}_2$ , en donde X representa oxígeno o azufre, con un aldehído de la fórmula III



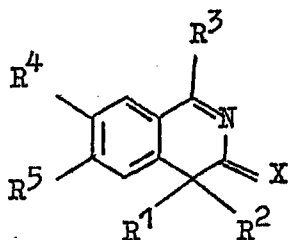
5

en donde  $\text{R}^3$  tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, para formar compuestos de la fórmula I; o

b) se hidrogenan compuestos de la fórmula

10

IV



(IV)

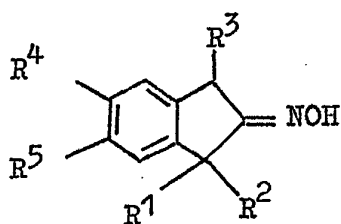
15

en donde  $\text{R}^1$  hasta  $\text{R}^5$  y X tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I; o

c) se somete a la transposición según

20

Beckmann a oximas de la fórmula V



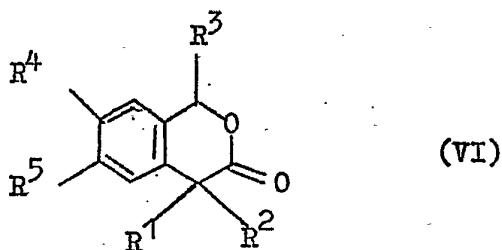
(V)

25

7-10-74.

en donde R<sup>1</sup> hasta R<sup>5</sup> tienen los significados menciona-  
dos con ocasión de la fórmula I, o a sus derivados en  
0; o

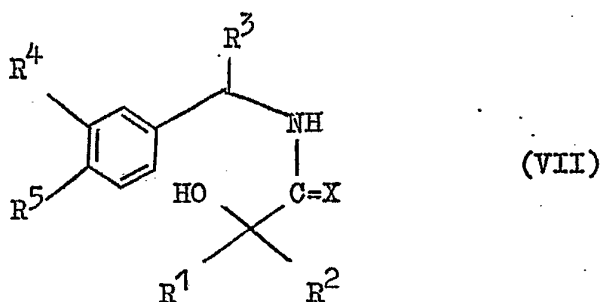
5 d) se hacen reaccionar compuestos de la  
fórmula VI



10

en donde R<sup>1</sup> hasta R<sup>5</sup> tienen los significados menciona-  
dos con ocasión de la fórmula I, con amoníaco o con sus  
sales; o

15 e) se someten a ciclización amidas o tioami-  
das de ácidos  $\alpha$ -hidroxiacéticos de la fórmula VII



20

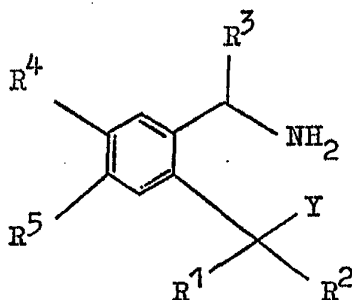
25 en donde R<sup>1</sup> hasta R<sup>5</sup> y X tienen los significados antes

7-10-74.

mencionados con ocasión de la fórmula I; o

f) se someten a ciclización derivados de aminoácidos o de tioaminoácidos de la fórmula VIII

5



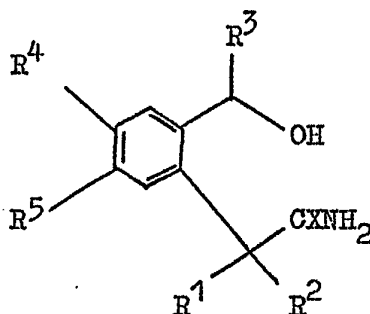
(VIII)

10

en donde R<sup>1</sup> hasta R<sup>5</sup> tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I e Y significa un grupo carboxilo o tiocarboxilo, o sus derivados, o se someten a ciclización amidas de ácidos hidroxicarboxílicos o amidas de ácidos hidroxitiocarboxílicos de la fórmula IX

15

20



(IX)

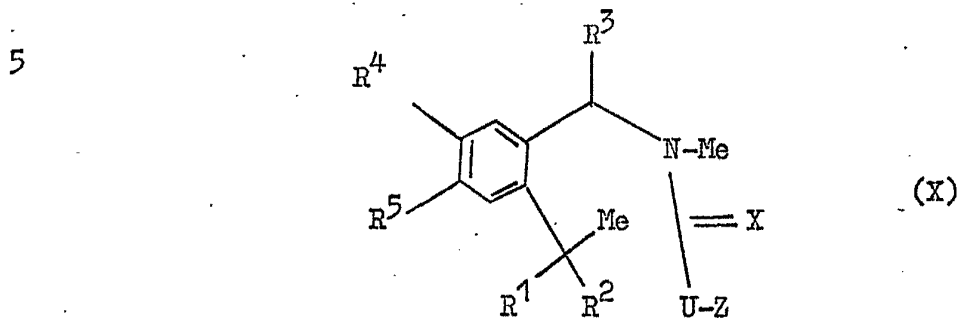
25

en donde R<sup>1</sup> hasta R<sup>5</sup> y X tienen los significados men-

7-10-74.

cionados con ocasión de la fórmula I; o

g) se someten a ciclización metal-organilos de la fórmula X

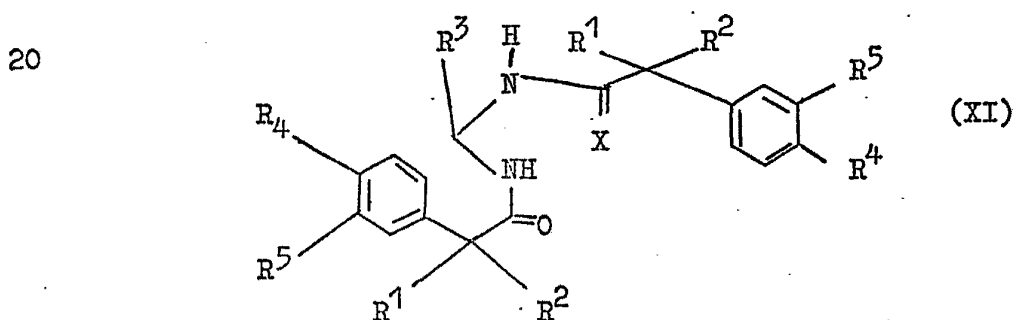


10

en donde R<sup>1</sup> hasta R<sup>5</sup> y X tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, U significa oxígeno, azufre o el grupo NH, Z significa alcoholilo o arilo y Me significa un metal alcalino monovalente, con separación de MeUZ; o

15

h) se someten a ciclización benciliden-bis-amidas de ácidos fenilacéticos o benciliden-bis-amidas de ácidos tiofenilacéticos de la fórmula XI



25

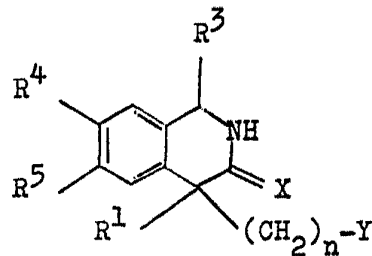
7-10-74.

en donde  $R^1$  hasta  $R^5$  y X tienen los significados mencio-  
nados con ocasión de la fórmula I con separación de una  
amida de ácido fenilacético o de una amida de ácido  
tiofenilacético; o

5 i) en compuestos de la fórmula I, en donde  
 $R^1$  y/o  $R^2$  significan hidrógeno, se introducen posterior-  
mente, mediante alcoholación, los sustituyentes  $R^1$  y/o  
 $R^2$ ; o

k) compuestos de la fórmula XII

10



(XII)

15

en donde X,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados men-  
cionados con ocasión de la fórmula I, y en la que n re-  
presenta un número de 1 a 4 e Y representa un sustituy-  
ente susceptible de ser reemplazado por una amina se-  
cundaria, se hacen reaccionar con una amina secundaria;  
o

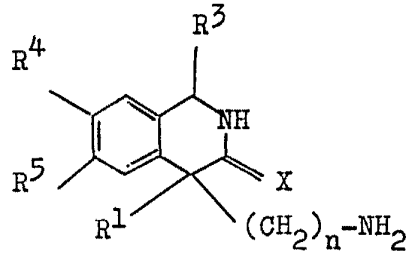
20

l) en un compuesto de la fórmula XIII

25

2-12-74.

5

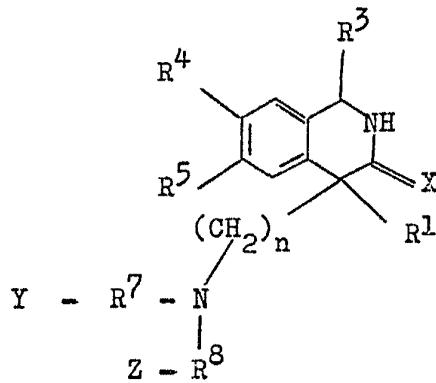


10

en donde  $R^1$ ,  $R^3$  hasta  $R^5$  y X tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, y en la que n significa un número de 1 a 4, se sustituye posteriormente el grupo amino; o

m) se somete a ciclización un compuesto de la fórmula XIV

15



XIV

20

25

en donde X,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, n significa un nú

2-12-74.

mero de 1 a 4,  $R^7$  y  $R^8$  significan un radical alcoholo de bajo peso molecular, e Y y Z representan el grupo hidroxilo, mercapto o amino; o

5 n) un compuesto de la fórmula XIV, en don  
de X,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y n tienen los significa-  
dos mencionados e Y y Z significan un radical suscepti-  
ble de ser reemplazado por amoníaco, por una amina pri-  
maria, por sulfuro de hidrógeno o por agua, se somete a  
10 ciclización con amoníaco, con una amina primaria o por  
tratamiento con agua o con sulfuro de hidrógeno;  
y en los productos de reacción se reemplaza eventualmen-  
te, de manera en sí conocida, el oxígeno por azufre o  
el azufre por oxígeno.

15 Los bencilcianuros de la fórmula general  
II ( $Q = CN$ ) pueden ser preparados por ejemplo mediante  
alcoholación de los correspondientes bencilcianuros con  
un halogenuro de alcoholo en presencia de amida de so-  
dio en un disolvente inerte, por ejemplo de acuerdo  
con el método indicado en Liebigs Annalen, volumen 561  
20 (1.949), páginas 52 y siguientes.

25 Los bencilcianuros obtenidos de este modo  
son hechos reaccionar con un aldehido (III) en presen-  
cia de catalizadores ácidos con o sin disolventes. Como  
catalizadores son apropiados especialmente ácidos mine-  
rales tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido  
7-10-74.

clorhídrico y ácido fosfórico, ácidos de Lewis tales como trifluoruro de boro y cloruro de aluminio, así como oxiclорuro de fósforo. En calidad de disolventes entran en consideración, por ejemplo, benceno, tolueno, 5 tetracloruro de carbono o tricloroetileno.

En este caso se trabaja, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento indicado en Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 60, página 177 (1969). Para ello se procede llevando a reacción los dos reaccionantes en 10 ácido fosfórico, cuyo contenido de pentóxido de fósforo puede variar entre el de ácido fosfórico al 85% y el de ácido polifosfórico. En tal caso se trabaja a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta 150°C, prefiriéndose una temperatura de 90 a 110°C.

15 El ácido fosfórico preferido para la reacción puede ser preparado, de la manera más sencilla, mezclando 30 a 70 ml de ácido fosfórico al 85% con 30 a 70 de pentóxido de fósforo.

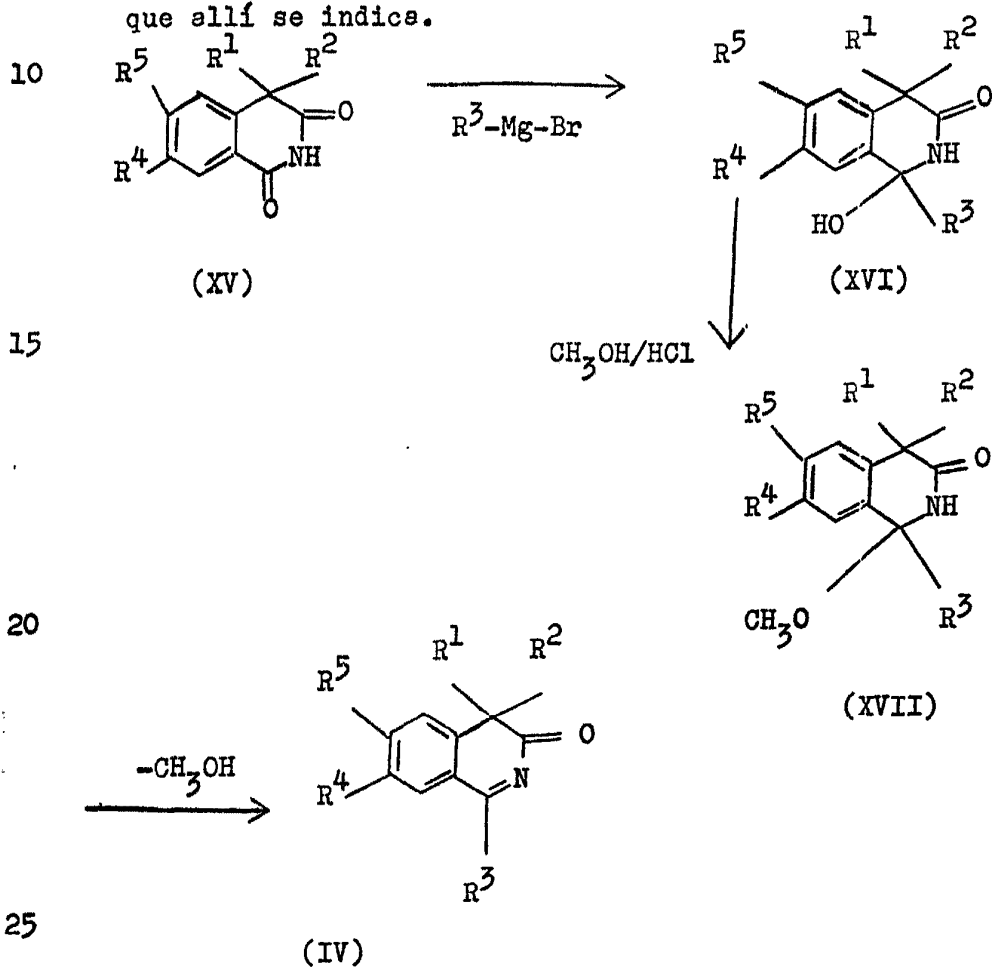
20 De igual manera se lleva a cabo también la reacción de los aldehidos III con amidas de ácido fenilacético de la fórmula II ( $Q = CO-NH_2$ ), de la manera más favorable.

Las tioamidas de la fórmula II ( $Q = -CS-NH_2$ ) son preparadas de acuerdo con métodos usuales, a partir 25 de las correspondientes amidas de ácido fenilacético,

7-10-74.

mediante intercambio del oxígeno por azufre. La condensación con un aldehído de la fórmula III se lleva a cabo en las mismas condiciones que arriba se describen.

Los compuestos de partida de fórmula IV, que son empleados de acuerdo con el modo de procedimiento b) se obtienen por ejemplo de acuerdo con J. Heterocyclic Chem. 1, (1970), páginas 615, sometiendo a compuestos de la fórmula XII a la sucesión de reacciones que allí se indica.



Por reacción con un reactivo de Grignard se obtiene, a partir del compuesto XV, el compuesto hidroxílico XVI, que es hecho reaccionar con metanol/ácido clorhídrico para formar el metiléter XVII.

5                   Después de haber separado metanol, se obtiene el compuesto IV en donde X es = oxígeno. El correspondiente compuesto con agrupación tio se obtiene intercambiando por azufre el oxígeno de la agrupación lactama en un compuesto de la fórmula XVII de uno de los  
10 modos usuales y a continuación separando metanol tal como se describe.

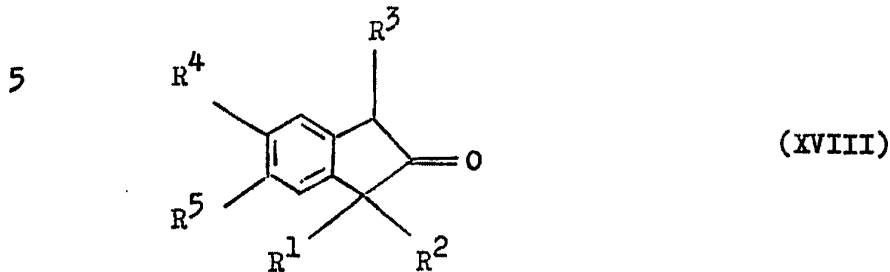
                  La reducción del compuesto IV para formar el compuesto I puede llevarse a cabo por vía catalítica en presencia de catalizadores metálicos tales como por ejemplo níquel Raney o paladio sobre carbón en  
15 disolventes apropiados, tales como por ejemplo alcoholes o éteres. Asimismo pueden emplearse para la reducción hidruros complejos apropiados. Se trabaja, por ejemplo, con borohidruro de sodio en disolventes tales  
20 como, por ejemplo, metanol, dioxano o dimetoxietano a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

                  Las oximas de la fórmula V necesarias para el modo de procedimiento c) se obtienen, por ejemplo,  
25 de acuerdo con los datos que se dan en J. Chem. Soc.

2-12-74.

(C), páginas 2.245 (1.970).

En este caso se parte de indan-2-onas  
adecuadamente sustituidas XVIII



10

en donde R<sup>1</sup> hasta R<sup>5</sup> tienen los significados indicados,  
y se hace reaccionar a éstas de manera usual para for-  
mar las oximas V. En calidad de derivados en O de las  
oximas entran en consideración especialmente los mesila-  
tos o tosilatos de ellas, que son preparados de manera  
usual.

15

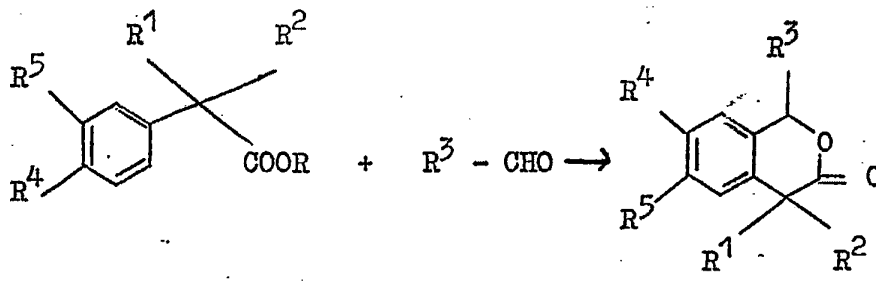
La transposición según Beckmann de acuer-  
do con el modo de procedimiento c) se efectúa convenien-  
temente en condiciones ácidas o, en el caso de oximas  
sustituidas, también en condiciones alcalinas.

20

Se obtienen compuestos de la fórmula VI,  
por ejemplo, mediante condensación de ésteres de ácido  
fenilacético con aldehidos aromáticos.

23

2-12-74.



5

VI

En este caso se procede haciendo reaccionar los dos reaccionantes, con o sin disolventes, tales como por ejemplo ácido acético o tetrahidrofurano, con catalizadores ácidos tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico a temperaturas entre 25°C y 100°C. Compuestos de la fórmula general VI son hechos reaccionar luego, de acuerdo con el modo d), con amoníaco o con sales de éste, con o sin disolvente, tal como por ejemplo alcohol, eventualmente a presiones hasta de 150 atmósferas a temperaturas entre 50°C y 200°C para formar los compuestos de acuerdo con la fórmula general I. O bien se siguen las condiciones indicadas en la patente de los Estados Unidos 3.480.634.

10

15

20

La reacción de acuerdo con el modo de procedimiento e) se hace posible en condiciones tal como se indican para el modo de procedimiento a).

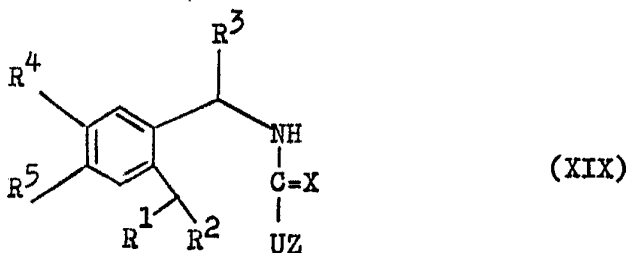
25

Derivados de aminoácidos VIII y derivados de ácidos hidroxicarboxílicos IX, que pueden ser prepa-

7-10-74.

rados de uno de los modos usuales, pueden ser sometidos a ciclización con o sin catalizadores ácidos tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con o sin agentes separadores de agua, tales como, por ejemplo, anhídrido de ácido acético o cloruro de tionilo, con o sin disolventes, tales como, por ejemplo, ácido acético glacial, alcohol o éter a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.

En la preparación de los productos del procedimiento de acuerdo con el modo de procedimiento g) se parte preferiblemente de derivados de ácido isocianico o de ácido isotiocianico, por ejemplo uretanos o tioureanos de la fórmula XIX



(X = O,S), que se hacen reaccionar, por ejemplo, con n-butil-litio para formar los metal-organilos de la fórmula X.

Derivados especialmente apropiados son los

25  
2-12-74.

ésteres de ácido carbámico o de ácido tiocarbámico, en donde X representa oxígeno o azufre, U representa oxígeno y Z representa alcoholo inferior, los ésteres de ácido tiocarbámico o ditiocarbámico en donde X significa oxígeno o azufre, U significa azufre y Z significa alcoholo inferior o fenilo, y derivados de urea o de tiourea, en donde U significa el grupo NH y Z significa alcoholo inferior o fenilo.

La ciclización del compuesto X para formar el compuesto I se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas en disolventes inertes tales como benceno, tolueno, dimetoxietano desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.

En la ciclización se separa UZ.

En la reacción de compuestos II con aldehidos aromáticos III pueden resultar como productos intermedios en las condiciones mencionadas para el modo de procedimiento a) los compuestos de la fórmula XI, los cuales sin embargo no son aislados, sino que, con eliminación de una amida de ácido fenilacético o de una tioamida de ácido fenilacético, se convierten en los compuestos de la fórmula I.

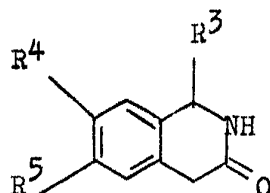
No obstante, compuestos de la fórmula general XI, tal como se emplean de acuerdo con el modo de procedimiento h), pueden ser preparados y aislados tam-

7-10-74.

5 bién de otro modo. En este caso se procede calentando los compuestos II y el aldehído III con o sin disolventes tales como por ejemplo alcoholes, benceno, cloroformo, pudiéndose proceder también separando de modo continuo el agua de reacción resultante.

10 Los compuestos de la fórmula XI son transformados por catálisis ácida en los compuestos de la fórmula I, pudiéndose trabajar tanto con un disolvente, tal como por ejemplo benceno, hidrocarburos halogenados o un alcohol, como también sin disolvente, y pudiéndose emplear ácido polifosfórico u otros ácidos minerales, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o ácidos de Lewis, tales como por ejemplo  $\text{BF}_3$ , u otros catalizadores ácidos, tales como por ejemplo  $\text{POCl}_3$ .

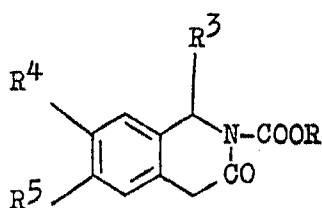
15 La posterior introducción de los sustituyentes  $\text{R}^1$  y/o  $\text{R}^2$  en el esqueleto de isoquinoleína XX



25 se efectúa de acuerdo con métodos en sí conocidos, procediéndose, por ejemplo, protegiendo la función amido

2-12-74.

con un reactivo apropiado tal como, por ejemplo, ésteres de ácido clorofórmico en condiciones alcoholantes, por ejemplo con alcoholato en alcohol o amida de sodio en disolventes inertes tales como, por ejemplo, benceno. Después de ello los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser introducidos en XXI



10

(XXI)

por alcoholación escalonada, por ejemplo con amida de sodio en disolventes inertes tales como, por ejemplo, benceno o tolueno, careciendo de importancia si en primer término se sustituye con  $R^1$  o se sustituye con  $R^2$ . La saponificación y la descarboxilación subsiguientes, por ejemplo, por tratamiento con ácidos o bases en agua, alcoholes o alcoholes acuosos, conducen a los compuestos de la fórmula I.

15

20

La reacción de acuerdo con el modo de procedimiento k, en donde Y en el compuesto XII significa preferiblemente un átomo de halógeno tal como Cl o I, u otro radical susceptible de ser reemplazado por una amina secundaria tal como, por ejemplo, el radical tosilo o mesilo, se efectúa en presencia de un exceso de la

25

2-12-74.

amina secundaria a emplear, o cuando la amina secundaria se añade en cantidad estequiométrica, con adición de una base tal como preferiblemente lejía de sosa, solución acuosa de carbonato de sodio, trietilamina o alcoholato en disolventes apropiados tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, tales como metanol o butanol, éteres tales como dietiléter o dimetoxietileno, hidrocarburos aromáticos o alifáticos eventualmente halogenados, tales como ciclohexano, cloroformo, tolueno o clorobenceno, disolventes polares tales como dimetilsulfóxido o dimetilformamida o mezclas de los disolventes mencionados, a una temperatura que se encuentra entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

15 La alcoholación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con el modo de procedimiento 1) se hace posible de acuerdo con métodos en sí conocidos, haciéndose uso preferiblemente de la alcoholación con un éster alcohílico de un ácido orgánico o inorgánico tal como, por ejemplo, sulfato de dimetilo o sulfato de dietilo, o con un éster alcohílico de ácido bencenosulfónico (por ejemplo, Org. Synth. 44, 72 (1964), Pharm. Chem. J. 193, (1969)), o se somete a un compuesto de la fórmula XII a una reacción con un correspondiente compuesto alcohílico, encontrando utilización las condiciones

25  
7-10-74.

indicadas para el modo de procedimiento k). También se puede proceder introduciendo sucesivamente los dos radicales alcoholo. En este caso entran en consideración la reacción de la amina con un aldehído o una cetona para formar la base de Schiff, la subsiguiente alcoholación de la base de Schiff y la hidrogenación de la sal de imonio. En este caso se observa convenientemente la prescripción que está contenida en Chem. Inform. 16-258 (1973).

5

10 Los compuestos de la fórmula XIV son ciclizados de acuerdo con métodos usuales. La ciclización se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador, pero también sin catalizador, y se puede llevar a cabo en un disolvente inerte o sin ningún disolvente.

15 Convenientemente se procede manteniendo a un compuesto de la fórmula II en un disolvente inerte en presencia de un catalizador ácido, preferiblemente eterato de trifluoruro de boro o ácido para-toluensulfónico hasta la terminación de la reacción, a temperaturas entre

20 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado. En calidad de disolvente entran en consideración preferiblemente éteres tales como tetrahidrofurano, dimetoxietano, o eventualmente también hidrocarburos alifáticos o aromáticos clorados tales como ciclohexano, cloruro de metileno, clorobenceno o tolueno.

25

7-10-74.

Si Y y/o representan el grupo hidroxilo,  
el agua de reacción resultante puede ser separada preferiblemente mediante un aparato separador de agua.

5 La reacción de acuerdo con el modo de procedimiento n), en donde Y y Z en el compuesto XIV significan preferiblemente un átomo de halógeno tal como Cl o I, u otro radical susceptible de ser reemplazado por una amina primaria tal como, por ejemplo, el radical tosilo o mesilo, se efectúa en presencia de un exceso  
10 de la amina primaria a emplear o de agua, o cuando el reaccionante se añade en cantidad estequiométrica, con adición de una base tal como preferiblemente lejía de sosa, solución acuosa de carbonato de sodio, trietilamina o alcoholato en disolventes apropiados tales como,  
15 por ejemplo, agua, alcoholes tales como metanol o butanol, éteres tales como dietiléter o dimetoxietileno, hidrocarburos aromáticos o alifáticos, eventualmente halogenados, tales como ciclohexano, cloroformo, tolueno o clorobenceno, disolventes polares tales como dimetilsulfóxido o dimetilformamida o mezclas de los disolventes  
20 mencionados a una temperatura, que se encuentra entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

25 Para la transformación de los compuestos de la fórmula I (X=O) en los correspondientes deriva-

dos sulfurados de la fórmula I se utilizan reacciones en sí conocidas. Es especialmente apropiada la reacción con  $P_4S_{10}$  en piridina o tolueno con o sin adición de un agente fijador de ácidos tal como, por ejemplo,  $CaO$ , o se  
5 procede haciendo reaccionar el compuesto I ( $X = O$ ) con  $PCl_5$  en piridina, benceno o tolueno, para formar el imidocloruro, que suministra con  $H_2S$  o con una tiourea, eventualmente después de hidrólisis de la sal de isotiouronio formada de modo intermedio, compuestos de la  
10 fórmula I ( $X = S$ ). Para la transformación de tioamidas en las correspondientes amidas se utilizan reacciones en sí conocidas. Es apropiada la reacción con un halogenuro de alcohilo, que también puede estar sustituido con radicales básicos, reaccionando la tiona de la fórmula I de manera formal en su forma imínica tautómera.  
15 Se trabaja eventualmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, xileno, acetona o metiletilcetona a temperatura elevada, obteniéndose un  
20 compuesto S-alcohílico, que luego es desulfurado a temperatura elevada con un ácido mineral tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico. También se puede transformar la tiona de la fórmula I, directamente con un ácido mineral, a temperatura elevada, en la cetona. Además,  
25 los compuestos de la fórmula general (I) se pueden de-

7-10-74.

sulfurar con un peróxido tal como, por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{O}_2$  en un medio alcalino para formar los deseados compuestos con O (I). Además de ello se pueden oxidar las 3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tionas también con  $\text{SeO}_2$  en alcohol a temperatura elevada, para formar los compuestos oxigenados. Además, los compuestos sulfurados pueden ser transformados en los correspondientes compuestos oxigenados con hexacianoferrato-(III) de metal alcalino en etanol o con nitrato de plata en alcohol acuoso (véase R. Boudet Bl. /5/, 18, 846 (1951)).

Como compuestos de acuerdo con el invento se pueden preparar, aparte de los mencionados en los ejemplos, preferiblemente los siguientes:

- 1-(3-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(2-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(4-cloro-3-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(5-cloro-2-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(2-cloro-5-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(2-cloro-6-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

7-10-74.

1-(4-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

1-(3-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

5 1-(2-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

1-(4-cloro-3-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

10 1-(5-cloro-2-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

1-(2-cloro-5-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

1-(2-cloro-6-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

15 1-(4-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

1-(3-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

20 1-(2-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

1-(4-cloro-3-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

1-(5-cloro-2-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

25 1-(2-cloro-5-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-6,7-

7-10-74.

-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(2-cloro-6-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-6,7-  
-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(3-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-  
5 -2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(2-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(4-cloro-3-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
10 1-(5-cloro-2-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(2-cloro-5-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
15 1-(2-cloro-6-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(4-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-1,4-di-  
hidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(3-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-1,4-dihi-  
dro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
20 1-(2-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-1,4-di-  
hidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(4-cloro-3-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(5-cloro-2-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-  
25 -1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
7-10-74.

- 1-(2-cloro-5-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(2-cloro-6-aminofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 5 1-(4-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(3-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 10 1-(2-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(4-cloro-3-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(5-cloro-2-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 15 1-(2-cloro-5-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(2-cloro-6-aminofenil)-4-(2-(1-piperidino)-etil)-1,4-  
dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 20 1-(4-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(3-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(2-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 25 1-(4-cloro-3-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-

7-10-74.

- dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(5-cloro-2-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(2-cloro-5-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-  
5 -dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(2-cloro-6-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(4-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
10 1-(3-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(2-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(4-cloro-3-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-  
15 -etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(5-cloro-2-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-  
-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(2-cloro-5-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-  
-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
20 1-(2-cloro-6-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-  
-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(4-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;  
1-(3-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
25 -1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;

7-10-74.

- 1-(2-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(4-cloro-3-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-  
-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 5 1-(5-cloro-2-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-  
-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(2-cloro-5-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-  
-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 10 1-(2-cloro-6-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-  
-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(4-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(3-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 15 1-(2-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(4-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 20 1-(3-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-  
1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(2-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 25 1-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-1,4-dihidro-
- 7-10-74.

- 2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(4-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 5 1-(3-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(2-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(4-cloro-3-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 10 1-(5-cloro-2-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(2-cloro-5-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(2-cloro-6-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-  
15 -dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona;
- 1-(4-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(3-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 20 1-(2-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(4-cloro-3-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-  
-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(5-cloro-3-aminofenil)-4- $\overline{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-  
25 -etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;

7-10-74.

- 1-(2-cloro-5-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-  
-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(2-cloro-6-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-  
-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 5 1-(4-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(3-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 10 1-(2-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenil-piperazin-4-il)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(4-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 15 1-(3-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(2-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-1,4-dihidro-  
20 -2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(4-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(3-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 25 1-(2-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-dihidro-
- 7-10-74.

- 2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(4-cloro-3-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(morfolin-4-il)-etil $\int$ -  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(5-cloro-2-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(morfolin-4-il)-etil $\int$ -  
5 -1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(2-cloro-5-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(morfolin-4-il)-etil $\int$ -  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(2-cloro-6-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(morfolin-4-il)-etil $\int$ -  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 10 1-(4-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(1-metil-piperazin-4-il)-etil $\int$ -  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(3-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(1-metil-piperazin-4-il)-etil $\int$ -  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(2-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(1-metil-piperazin-4-il)-etil $\int$ -  
15 -1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(4-cloro-3-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(1-metil-piperazin-4-il)-  
-etil $\int$ -1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(5-cloro-2-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(1-metil-piperazin-4-il)-  
-etil $\int$ -1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 20 1-(2-cloro-5-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(1-metil-piperazin-4-il)-  
-etil $\int$ -1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(2-cloro-6-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(1-metil-piperazin-4-il)-  
-etil $\int$ -1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;
- 1-(4-aminofenil)-4- $\int$ <sup>2</sup>-(tiomorfolinil)-etil $\int$ -1,4-dihidro-  
25 -2H-isoquinoleín-3-tiona;

7-10-74.

1-(3-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-tiona;

1-(2-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-dihidro-  
-2H-isoquinoleín-3-tiona;

5 1-(4-cloro-3-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;

1-(5-cloro-2-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;

10 1-(2-cloro-5-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona;

1-(2-cloro-6-aminofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(tiomorfolinil)-etil-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona.

Los compuestos de acuerdo con el invento  
tienen valiosas propiedades terapéuticas. Así, junto  
15 con otras propiedades farmacológicas, manifiestan un  
efecto sobre la circulación y el corazón, que se exte-  
rioriza principalmente en una actividad antiarrítmica.  
Por consiguiente estos compuestos son apropiados para  
el tratamiento de perturbaciones del ritmo cardíaco.

20 El efecto antiarrítmico fue comprobado con músculos pa-  
pilares de cobaya aislados, y con perros envenenados  
con estrofantina.

Los nuevos compuestos pueden ser utiliza-  
dos por sí solos o mezclados con excipientes farmacoló-  
gicamente aceptables. Para una forma de administración

25  
7-10-74.

por vía oral, los compuestos activos son mezclados con sustancias en sí conocidas y son llevados, por medio de métodos en sí conocidos, a formas de administración apropiadas, tales como tabletas, cápsulas enchufables, suspensiones acuosas, alcohólicas u oleosas, o soluciones acuosas, alcohólicas 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 magnesio. En este caso la preparación se puede efectuar tanto en forma de granulado seco como en forma de granulado húmedo. Como sustancias excipientes o disolventes oleosos entran en consideración especialmente aceites vegetales y animales, tales como, por ejemplo, aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.

Una forma de administración especial se encuentra en la administración por vía intravenosa. Para este fin, los compuestos activos o las sales fisiológicamente compatibles de éstos son llevados a disolución con sustancias en sí conocidas. Dichas sales fisiológicamente compatibles pueden ser formadas, por ejemplo, con los siguientes ácidos: ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metilsulfúrico, ácido amidosulfónico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico,

7-10-74.

ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido múcico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido acetúrico, ácido embónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido ascórbico, ácido fenilacético, ácido para-  
5 -amino-salicílico, ácido hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico o resinas sintéticas que contienen grupos ácidos, por ejemplo las que tienen efecto inter cambiador de iones.

10 Como disolventes de las correspondientes sales fisiológicamente compatibles de los compuestos activos para una forma de administración por vía intra venosa, entran en consideración, por ejemplo, agua, solución fisiológica de sal común o alcoholes tales  
15 como, por ejemplo, etanol, propandiol o glicerina, y además también soluciones de azúcar tales como, por ejemplo, soluciones de glucosa o de mannita, o también una mezcla de los diferentes disolventes mencionados.

20 La dosis individual para la administración por vía peroral es de 50 a 500 mg, preferiblemente de 100 mg, y para la administración por vía intravenosa o intramuscular es de 20 a 100 mg, preferiblemente de 50 mg. Como dosis diaria, entran en consideración en el caso de administración por vía peroral, las de 50  
25 a 1000 mg, preferiblemente de 300 mg, y en el caso de

7-10-74.

administración por vía intravenosa o intramuscular entran en consideración dosis de 20 a 500 mg, preferiblemente de 100 mg.

Ejemplos.

- 5 1.- 1-(4-clorofenil)-4-(3-N,N-dimetilamino-2-metil-propil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

10 . 50 ml de ácido polifosfórico al 85% y 50 g de pentóxido de fósforo son mezclados entre sí, y a la temperatura ambiente se añaden 0,1 moles de 1-ciano-1-fenil-3-(N,N-dimetilaminometil)-butano. Se lleva la mezcla de reacción a 80°C y se añaden 0,04 moles de 4-clorobenzaldehído. Entonces se calienta a 100°C durante una hora y a continuación se añaden de nuevo 0,04 moles de 4-clorobenzaldehído. Después de una hora más  
15 a 100°C se vierte sobre 1 litro de agua, se ajusta a pH 10 con amoníaco concentrado, se filtra con succión la papilla cristalina y se recristaliza en etanol.

Punto de fusión 253°C.

- 20 2. 1-(4-clorofenil)-4-(2-(1-pirrolidino)-etil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-(1-pirrolidino)-propano y 4-clorobenzaldehído análogamente al  
Ejemplo 1.

Punto de fusión: 165-166°C. (sal de HCl).

25

7-10-74.

3. 1-(4-clorofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-(N,N-dietilamino)-propano y 4-clorobenzaldehido análogamente al  
5 Ejemplo 1.

Punto de fusión: 148-150°C (sal de HCl).

4. 1-(4-clorofenil)-4-(3-N,N-dimetilaminopropil)-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona.

a) 20 milimoles de 1-(4-clorofenil)-4-  
10 -(3-N,N-dimetilaminopropil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-  
-3-ona son incorporados en una suspensión de 20 milimo-  
les de pentacloruro de fósforo en 20 ml de tolueno y a  
continuación se ponen en ebullición a reflujo durante  
3 horas.

15 Luego se introduce H<sub>2</sub>S a la temperatura  
ambiente hasta que está terminado el desprendimiento de  
HCl. El disolvente es expulsado en vacío y el residuo  
es recristalizado en etanol.

Punto de fusión: 238-240°C.

b) 20 milimoles de 1-(4-clorofenil)-4-  
20 -(3-N,N-dimetilaminopropil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-  
-1-ona son incorporados con agitación en una suspensión  
de 8 milimoles de pentasulfuro de fósforo y 32 milimo-  
les de óxido de calcio en 50 ml de tolueno, y son ca-  
25 lentados a reflujo durante 15 horas. La solución en to-

7-10-74.

luceno caliente es separada por decantación del residuo a través de un filtro y la resina es extraída todavía dos veces más cada vez con 50 ml de benceno. Las soluciones orgánicas reunidas son concentradas en vacío y el aceite remanente es recristalizado en etanol.

Punto de fusión: 237-238°C.

c) 90 milimoles de 1-(4-clorofenil)-4-(3-N,N-dimetilaminopropil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona son disueltos en 35 ml de piridina y se añaden con agitación 40 milimoles de pentasulfuro de fósforo. La solución es calentada a reflujo durante 4 horas, y después del enfriamiento es vertida en 400 ml de agua. Con lejía de potasa al 10% se ajusta a pH 8 hasta 8,5 y se agita ulteriormente durante 4 horas. Después de la filtración con succión se lava con agua, se seca en aire y se recristaliza en etanol.

Punto de fusión: 237-240°C.

5. 1-(4-clorofenil)-4-etil-4-(1-piperidino)-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 3-ciano-3-fenil-5-(1-piperidino)-pentano y 4-clorobenzaldehído análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión 240-242°C (sal de HCl).

6. 1-(4-clorofenil)-4-(1-piperidino)-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

25  
7-10-74.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-(1-piperidino)-propano y 4-clorobenzaldehido análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 172-175°C (sal de HCl).

- 5 7. 1-(4-clorofenil)-4-(3-N,N-dimetilamino-propil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-fenil-4-(N,N-dimetilamino)-butano y 4-clorobenzaldehido análogamente al Ejemplo 1.

10 Punto de fusión 157-158°C.

8. 1-fenil-4-(2-(1-pirrolidino)-etil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-(1-pirrolidino)-propano y benzaldehido análogamente al Ejemplo 1.

15 Punto de fusión: 224-227°C (sal de HCl).

9. 1-fenil-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-dietilamino-propano y benzaldehido análogamente al Ejemplo 1.

20 Punto de fusión 176-179°C (sal de HCl).

10. 1-(4-clorofenil)-4-etil-4-(3-N,N-dimetilaminopropil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 3-ciano-3-fenil-6-dimetilamino-hexano y 4-clorobenzaldehido análogamente al Ejemplo

25 1.

7-10-74.

Punto de fusión 156-159°C.

11. 1-(4-clorofenil)-4-etil-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

5 A partir de 3-ciano-3-fenil-5-dietilamino-pentano y 4-clorobenzaldehído análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión 120°C.

12. 1-(4-clorofenil)-4-n-butil-4-(3-N,N-dimetilamino-propil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

10 A partir de 5-ciano-5-fenil-8-dimetilamino-octano y 4-clorobenzaldehído análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión 170-172°C.

13. 1-(4-clorofenil)-4-n-butil-4- $\sqrt{2}$ -(1-piperidino)-etil $\sqrt{7}$ -1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

15

A partir de 5-ciano-5-fenil-7-(1-piperidino)-heptano y 4-clorobenzaldehído análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión 138-143°C.

14. 1-(4-clorofenil)-4-metil-4- $\sqrt{2}$ -(1-piperidino)-etil $\sqrt{7}$ -1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

20

A partir de 2-ciano-2-fenil-4-(1-piperidino)-butano y 4-clorobenzaldehído análogamente al Ejemplo 1.

25

Punto de fusión 193-196°C.

7-10-74.

15. 1-(4-clorofenil)-4-metil-4-(3-N,N-dimetilaminopropil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 2-ciano-2-fenil-5-dimetilamino-pentano y 4-clorobenzaldehido análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 227-229°C.

16. 1-(4-clorofenil)-4-metil-4-(2-N,N-diisopropilaminoetil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 2-ciano-2-fenil-4-diisopropilamino-butano y 4-clorobenzaldehido análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 112-114°C.

17. 1-(4-clorofenil)-4-metil-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 2-ciano-2-fenil-4-dietilamino-butano y 4-clorobenzaldehido análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión 122-123°C.

18. 1-(4-clorofenil)-4-(2-N,N-diisopropilaminostil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-diisopropilamino-propano y 4-clorobenzaldehido análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión 202 a 205°C (sal de HCl).

19. 1-(2-clorofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

25  
7-10-74.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-dietilamino-  
-propano y 2-clorobenzaldehido análogamente al Ejemplo  
1.

Punto de fusión: 100-103°C (sal de HCl).

- 5 20. 1-(2,4-diclorofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-dietilami-  
no-propano y 2,4-diclorobenzaldehido análogamente al  
Ejemplo 1.

10 Punto de fusión: 150-152°C.

21. 1-(4-clorofenil)-4-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-dimetilamino-  
-propano y 4-clorobenzaldehido análogamente al Ejemplo  
15 1.

Punto de fusión 119-122°C.

22. 1-(4-nitrofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-  
-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-dietilami-  
no-propano y 4-nitrobenzaldehido análogamente al Ejem-  
plo 1.  
20

Punto de fusión 138-139°C.

23. 1-(3,4-diclorofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-dietilami-  
25  
7-10-74.

no-propano y 3,4-diclorobenzaldehído análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión 133-137°C.

5 24. 1-(4-metilfenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-fenil-3-dietilamino-propano y 4-metilbenzaldehído análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 113-115°C.

10 25. 1-(4-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir del compuesto del Ejemplo 22 mediante hidrogenación en metanol a 50°C/50 atmósferas durante 10 horas.

15 Punto de fusión: 245-248°C (sal de HCl).

26. 1-(4-acetilaminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir del compuesto del Ejemplo 25 por acilación en piridina con anhídrido de ácido acético.

20 Punto de fusión 221-225°C.

27. 1-(4-clorofenil)-4-espiro-(4-N-metilpiperidín)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 4-ciano-4-fenil-N-metil-piperidina y 4-clorobenzaldehído análogamente al Ejemplo 1.

25 Punto de fusión: 243°C.

7-10-74.

28. 1-(4-clorofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-  
-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

5 A partir de 1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-  
-3-dietilamino-propano y 4-clorobenzaldehido análogamen  
te al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 206-208°C.

29. 1-fenil-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-dimetoxi-  
-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

10 A partir de 1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-  
-3-dietilamino-propano y benzaldehido análogamente al  
Ejemplo 1.

Punto de fusión 169°C.

30. 1-(4-nitrofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-  
-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

15 A partir de 1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-  
-3-dietilaminopropano y 4-nitrobenzaldehido análogamen  
te al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 212-213°C.

31. 1-(4-piridil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-dime-  
20 toxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir de 1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-  
-3-dietilaminopropano y piridin-4-aldehido análogamente  
al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 171-173°C.

25 32. 1-(4-aminofenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-  
7-10-74.

-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

A partir del compuesto del Ejemplo 30, análogamente al Ejemplo 25.

Punto de fusión 183°C (sal de HCl).

- 5 33. 1-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-(2-N,N-dietilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

10 A partir de 1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-3-dietilaminopropano y 4-cloro-3-sulfamoilbenzaldehído análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión 175°C (sal de HCl).

34. 1-(4-clorofenil)-4-(3-N,N-dimetilaminopropil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona.

15 50 ml de ácido polifosfórico al 85% y 50 g de pentóxido de fósforo son mezclados entre sí y, a la temperatura ambiente, se añaden 0,1 moles de amida de ácido 2-fenil-4-(N,N-dimetilaminometil)-pentantiocarboxílico. Se lleva la mezcla de reacción a 80°C y se añaden 0,04 moles de 4-clorobenzaldehído. Luego se calienta durante una hora a 100°C. A continuación se añaden nuevamente 0,04 moles de 4-clorobenzaldehído. Después de una hora adicional a 100°C se vierte sobre 1 litro de agua, se ajusta a pH 10 con amoníaco concentrado, se filtra con succión la papilla cristalina y se  
20  
25  
recristaliza en etanol.

7-10-74.

Punto de fusión: 236-239°C.

35. 1-(4-clorofenil)-4-(3-N,N-dimetilamino-2-metil-  
-propil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona.

a) N,N'-4-clorobenciliden-bis-(tioamida de  
5 ácido 2-fenil-4-dimetilaminometil-pentanoico)

0,1 moles de 4-clorobenzaldehído y 0,2 moles de tioamida de ácido 2-fenil-4-dimetilaminometil-pentanoico son mantenidos a 110°C durante 3 horas. Después del enfriamiento se recristaliza en etanol.

10

Punto de fusión 153°C.

b) 50 ml de ácido polifosfórico al 85% y 50 g de pentóxido de fósforo son mezclados entre sí, y a la temperatura ambiente se añaden 0,1 moles del compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 35a). Durante  
15 dos horas se calienta a 100°C, luego se vierte a continuación sobre 1 litro de agua, se ajusta a pH 10 con amoníaco concentrado, se filtra con succión la papilla cristalina y se recristaliza en etanol.

20

36. 1-(4-clorofenil)-4-(3-N,N-dimetilamino-2-metil-  
-propil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

(0,02 moles) de 1-(4-clorofenil)-4-(3-N,N-dimetilamino-2-metil-propil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona son puestos en ebullición a reflujo durante  
25 4 horas con 50 ml de ácido clorhídrico semiconcentra

7-10-74.

do. La mezcla de reacción es alcalinizada. Se extrae por agitación con cloroformo y se lava la fase orgánica una vez con solución de bicarbonato de sodio y luego con agua, se seca y se concentra.

5

Punto de fusión: 251-255°C.

37. 1-(4-clorofenil)-4-(3-N,N-dimetilamino-2-metil-propil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

(0,02 moles) de 1-(4-clorofenil)-4-(3-N,N-dimetilamino-2-metil-propil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona son disueltos en 50 ml de etanol y se añaden (0,01 moles) de dióxido de selenio. Se pone en ebullición a reflujo durante 4 horas, se enfría, se separa por filtración del material no disuelto y se concentra.

10

Punto de fusión 249-253°C.

15 38. 1-(4-clorofenil)-4-(2-(morfolin-4-il)-etil)-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

50 ml de ácido polifosfórico al 85% y 50 g de pentóxido de fósforo son mezclados entre sí y a la temperatura ambiente se añaden 0,1 moles de 1-ciano-1-fenil-3-(morfolin-4-il)-propano. Se lleva la mezcla de reacción a 80°C y se añaden 0,04 moles de 4-clorobenzaldehído. Entonces se calienta durante una hora a 100°C y a continuación se añaden de nuevo 0,04 moles de 4-clorobenzaldehído. Después de una hora adicional a 100°C se vierte sobre 1 litro de agua, se ajusta a pH 10 con

20

25

7-10-74.

amoníaco concentrado, se filtra con succión la papilla cristalina y se recristaliza en etanol.

Punto de fusión: 239-245°C (HCl).

5 39. 1-(4-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperazin-4-il)-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona.

10 50 ml de ácido polifosfórico al 85% y 50 g de pentóxido de fósforo son mezclados entre sí y a la temperatura ambiente se añaden 0,1 moles de 1-ciano-1-fenil-3-(1-metil-piperazin-4-il)-propano. Se lleva la mezcla de reacción a 80°C y se añaden 0,04 moles de 4-clorobenzaldehído. Entonces se calienta a 100°C duran-  
15 te una hora y a continuación se añaden de nuevo 0,04 moles de 4-clorobenzaldehído. Después de una hora adicional a 100°C se vierte sobre 1 litro de agua, se ajusta a pH 10 con amoníaco concentrado, se filtra con succión la papilla cristalina y se recristaliza en etanol.

Punto de fusión: 201-205°C (oxalato).

20 40. 1-(4-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-tiona.

25 20 milimoles de 1-(4-clorofenil)-4- $\sqrt{2}$ -(morfolin-4-il)-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinoleín-3-ona son incorporados con agitación en una suspensión de 8 milimoles de pentasulfuro de fósforo y 32 milimoles de óxido de calcio en 50 ml de tolueno, y son calentados a reflujo (durante 7 horas) hasta la terminación

7-10-74.

de la reacción. Se separa por decantación del residuo resinoso y se extrae todavía dos veces más con tolueno. Se concentran las soluciones orgánicas reunidas y se recristaliza en isopropanol.

5

Punto de fusión: 228-231°C (HCl).

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, el 20 de Octubre de 1973, bajo el número P 23 52 702.8, y el 14 de Septiembre de 1974, bajo el número P 24 44 109.6, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

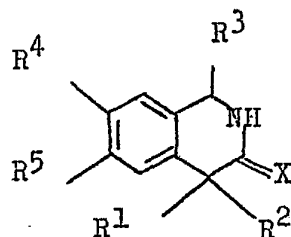
#### REIVINDICACIONES

15

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:

20

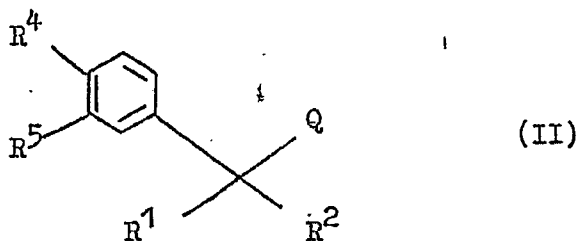
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 1,4-dihidro-2H-isoquinoleína de la fórmula I



(I)

en donde  $R^1$  significa hidrógeno o un radical alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono;  $R^2$  significa un radical dialcoholaminoalcohilo de bajo peso molecular, en donde los dos radicales alcohilo del grupo dialcoholamino pueden formar también juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo saturado de 5,6 ó 7 miembros, en el cual un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, por un átomo de azufre o por otro átomo de nitrógeno adicional, eventualmente sustituido con hidrógeno, con alcohilo  $C_1-C_4$  o con el radical fenilo, o  $R^1$  juntamente con  $R^2$  pueden formar un anillo saturado de cinco o seis miembros, que contiene un átomo de nitrógeno;  $R^3$  significa un radical fenilo, que eventualmente está sustituido una vez o dos veces con halógeno, con un grupo nitro, amino, sulfamilo, con un grupo acilamino o alcohilo en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, o el radical piridilo;  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono; y X representa oxígeno o azufre, así como de sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula II

25



5

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, y Q significa un grupo  $-CN$  o  $-CXNH_2$ , en donde X representa oxígeno o azufre, con un aldehído de la fórmula III

10



15

en donde  $R^3$  tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, para formar compuestos de la fórmula I; y en los productos de reacción, eventualmente, de manera en sí conocida, se reemplaza el oxígeno por azufre o el azufre por oxígeno.

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 1,4-dihidro-2H-isoquinoleína.

20

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

Esta Memoria consta de cincuenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid, 18. AGO. 1976

P.A.

Alberto de ~~Alonso~~  
 Por Orden