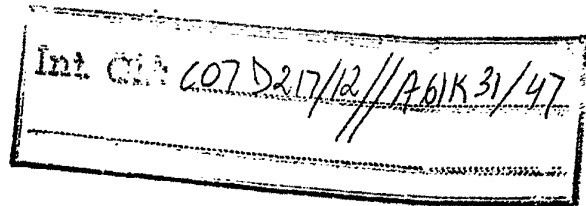


433950

P.-59.365

Case 5/610 I
(Verfahren b)
Div. I

20 ENE. 1975



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en D-7950 Biberach/Riss, República Fede-
ral Alemana

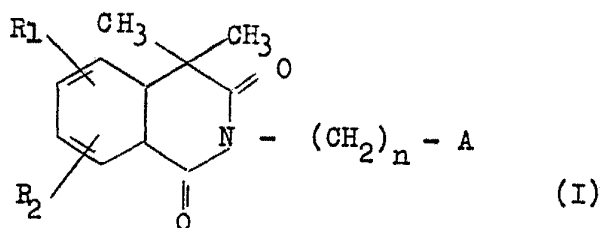
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI
VADOS DE ISOQUINOLEINA". (Clase Internacional
CO7d).

13.1.75

- 1 -

Objeto del invento son nuevos derivados de isoquinoleína de la fórmula general I,

5



10

en la que

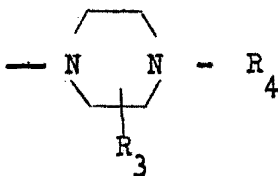
R₁ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo metoxi o metilmercapto;

R₂ significa un átomo de hidrógeno un grupo metoxi,

n significa los números 2 ó 3; y

15

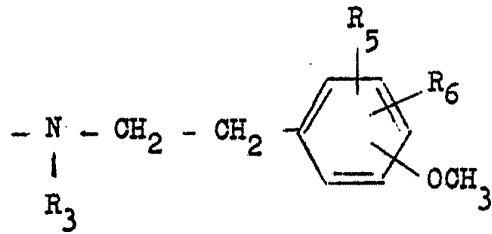
A significa un radical de la fórmula



20

o de la fórmula

25



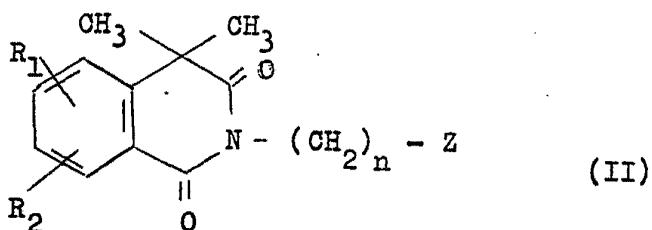
5 en donde R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₄ significa un radical piridilo eventualmente sustituido con un grupo metilo, un radical fenilo no sustituido o sustituido con un átomo de cloro, con un grupo trifluorometilo, con uno o dos grupos metilo, etil
 10 lo o metoxi; R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

El invento concierne además a medicamentos,
 15 que contienen compuestos de la fórmula I y sus sales por adición de ácido, así como a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I y preparados farmacéuticos de éstos.

Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden
 20 ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de una N-alcohol-isoquinoleín-diona de la fórmula general II,

25



5

en la que

R_1 , R_2 y n son como arriba se han definido y Z significa un grupo nucleófilo fácilmente intercambiable, preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo alcohol sulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo toluensulfoniloxi, con una amina de la fórmula III



(III)

15

en donde

A posee los significados arriba mencionados.

La reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente, por ejemplo en metanol, éter, tetrahydrofurano, metilformamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o benceno, y convenientemente, dependiendo de la capacidad del radical Z para reaccionar, se lleva a cabo a temperaturas entre -50° y 250°C . Es ventajosa la presencia de un agente fijador de ácidos tal como por ejemplo un alcoholato, un hidróxido, óxido o carbonato

13.1.75

de metal.

Los compuestos de las fórmulas generales II-III, utilizados como sustancias de partida, son conocidos en su mayor parte de la bibliografía o pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos de la bibliografía.

Los compuestos de la fórmula general I son bases y forman con ácidos sales por adición. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido para-aminobenzoico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido ascórbico, ácido metansulfónico, ácido etanfósónico.

Los nuevos compuestos de la fórmula I así como sus sales por adición de ácido se caracterizan por un efecto terapéuticamente útil. Además de efectos bradicardizantes, antiarrítmicos y sedantes, poseen especialmente un efecto de disminución de la presión sanguínea.

Por ejemplo, los siguientes compuestos fueron investigados en cuanto a sus propiedades de disminución de la presión sanguínea:

5 A = diclorhidrato de 1-[4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-
-isoquinoleín-2-il]-2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-
-il]-etano, y

B = clorhidrato de 1-[4,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-
-(2H,4H)-isoquinoleín-2-il]-3-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-
-etilamino]-propano.

10 El efecto de disminución de la presión sanguínea se determinó con 2 a 4 perros de raza mezclada de ambos sexos con un peso corporal entre 14 y 23 kg en la narcosis con cloralosa-uretano-nembutal (54+270+10mg/kg i.v.). Las sustancias a ensayar fueron inyectadas en
15 forma de solución acuosa en una vena safena. La presión sanguínea arterial fue medida en una arteria femoral con un convertidor de presión de Stathan P 23Db y fueron registrados sobre un polígrafo de Grass.

20 La siguiente Tabla contiene los valores encontrados:

25

13.1.75

Sustancia	Dosis mg/kg i. V.	Disminución de la presión sanguínea mm de Hg sist. / Diast.	Duración del efecto en minutos.
A	0,05	- 27/-31	53
A	0,1	- 33/-34	47
B	0,5	- 32/-36	35
B	1,0	- 36/-40	40

5

10

La toxicidad aguda de las sustancias a investigar fue de terminada en ratones (tiempo de observación: 14 días) después de administración por vía oral. Se calculó la DL₅₀ a partir del porcentaje de los animales que murieron después de diferentes dosis dentro del tiempo de observación (vease J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 (1949)):

15

Sustancia	LD ₅₀ mg/kg p.o.
A	850
B	775

20

25

13.1.75

Para la administración farmacéutica, los compuestos de la fórmula I pueden ser incorporados, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados galénicos usuales, tales como tabletas, grageas, polvos, suspensiones, soluciones o supositorios. Las dosis individuales son en este caso de 20 a 300 mg, preferiblemente de 25 a 200 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

Diclorhidrato de 1-(4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoquinoleín-2-il)-2-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)-etano.

5 g de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleín-diona-(1,3) y 5,3 g de diclorhidrato de 1-(2-metoxifenil)-piperazina son mantenidos a 180°C durante 4 horas en 50 ml de glicol junto con 6,75 g de ter.-butilato de potasio. A continuación se enfría, se diluye con agua y se extrae con cloroformo, la fase en cloroformo se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo remanente es purificado sobre una columna de gel de sílice con cloroformo/metanol 95:5. La fracción principal es aislada, es concentrado, el residuo

es disuelto en isopropanol, y con ácido clorhídrico eté
reo se precipita el diclorhidrato.

Recristalizando en isopropanol: punto de fu-
sión 215-217°C.

5

Ejemplo 2

10 Diclorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-(2H,
4H)-isoquinoleín-2-il $\sqrt{7}$ -2- $\sqrt{4}$ -(2-metoxifenil)-piperazin-
-1-il $\sqrt{7}$ -etano

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a par
tir de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-te-
trahidro-isoquinoleín-diona-(1,3) y diclorhidrato de 1-
-(2-metoxifenil)-piperazina.

15

Recristalizando en isopropanol: punto de fu-
sión: 211-213°C.

Ejemplo 3

20 Diclorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-(2H,
4H)-isoquinoleín-2-il $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{4}$ -(2-metoxifenil)-piperazin-1-
-il $\sqrt{7}$ -propano

25 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a par
tir de 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-
-tetrahidro-isoquinoleín-diona-(1,3) y diclorhidrato de

1-(2-metoxifenil)-piperazina.

Recristalizando en etanol: punto de fusión:
195-200°C.

5 Ejemplo 4

Diclorhidrato de 1-(4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-iso-
quinoleín-2-il)-2-(4-fenil-3-metil-piperazin-1-il)-eta-
no.

10 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a par-
tir de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-
-isoquinoleín-diona-(1,3) y 1-fenil-2-metil-piperazina
sin ter.-butilato de potasio.

15 Recristalizando en isopropanol: punto de fu-
sión : 196°C (con descomposición)

Ejemplo 5

20 Diclorhidrato de 1-(4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-iso-
quinoleín-2-il)-2-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)-
-etano.

25 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a par-
tir de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-
-isoquinoleín-diona-(1,3) y 1-(4-metoxifenil)-piperazi-
na sin ter.-butilato de potasio.

Recristalizando en isopropanol : descomposición
a partir de 228°C.

Ejemplo 6

5

Diclorhidrato de 1-(4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-iso-
quinoleín-2-il7-2-(4-(4-clorofenil)-piperazin-1-il7- eta-
no.

10 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a par
tir de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-
-isoquinoleín-diona-(1,3) y diclorhidrato de 1-(4-cloro
fenil)-piperazina.

Recristalizando en isopropanol: descomposición
a partir de 135°C.

15

Ejemplo 7

20 Clorhidrato de 1-(4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoqui-
noleín-2-il7-2-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-
-il7-etano.

25 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a par
tir de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-
-isoquinoleín-diona-(1,3) y 1-(3-trifluorometil-fenil)-
-piperazina con 1 equivalente de ter.-butilato de pota-
sio.

Recristalizando en isopropanol: punto de fusión 230°C.

Ejemplo 8

5

Clorhidrato de 1-(4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoquinoleín-2-il)-2-(2,6-dimetil-fenil)-piperazin-1-il-etano.

10 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a partir de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoleín-diona-(1,3) y 1-(2,6-dimetilfenil)-piperazina con 1 equivalente de ter.-butilato de potasio.

Recristalizando en isopropanol/éter: descomposición a partir de 230°C.

15

Ejemplo 9

Clorhidrato de 1-(4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoquinoleín-2-il)-2-(2-clorofenil)-piperazin-1-il-etano

20

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a partir de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoleín-diona-(1,3) y clorhidrato de 1-(2-clorofenil)-piperazina hidratado con 2 equivalentes de ter.-butilato de potasio.

25

Recristalizando en isopropanol/éter: punto

de fusión 228°C.

Ejemplo 10

5 Clorhidrato de 1-√4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-iso-
quinoleín-2-il/3-√4-(3-trifluorometil-fenil)-piper-
zin-1-il/7-propeno

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a par
tir de 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-
10 -isoquinoleín-diona-(1,3) y 1-(3-trifluorometilfenil)-
-piperazina con 1 equivalente de ter.-butilato de pota
sio.

Cristalizando en metanol/ácido clorhídrico
etéreo: punto de fusión 215-220°C.

15

Ejemplo 11

Diclorhidrato de 1-√4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-iso-
quinoleín-2-il/2-√4-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-il/7-
20 -etano

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a par
tir de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-
-isoquinoleín-diona-(1,3) y 1-(3,4-dimetoxifenil)-pi-
perazina con 1 equivante de ter.-butilato de potasio.

25

Cristalizando en metanol/ácido clorhídrico

etéreo: descomposición a partir de 158°C.

Ejemplo 12

5 Clorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-iso-
quinoleín-2-il $\sqrt{7}$ -2- $\sqrt{4}$ -(2-metil-fenil)-piperazin-1-il $\sqrt{7}$ -
-etano

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a
partir de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetra-
10 hidro-isoquinoleín-diona-(1,3) y diclorhidrato de 1-
-(2-metilfenil)-piperazina.

Recristalizando en isopropanol/éter. descom-
posición a partir de 247°C.

15 Ejemplo 13

Diclorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-iso-
quinoleín-2-il $\sqrt{7}$ -2- $\sqrt{4}$ -(2-etil-fenil)-piperazin-1-il $\sqrt{7}$ -
-etano

20 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a
partir de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetra-
hidro-isoquinoleín-diona-(1,3) y 1-(2-etilfenil)-pipe-
razina con 1 equivalente de ter.-butilato de potasio.

Recristalizando en metanol/éter: punto de fu-
25 sión 188-192°C.

Ejemplo 14

5 Clorhidrato de 1-4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-1,3-dioxo-
-(2H,4H)-isoquinoleín-2-il7-3-4-(2-metoxifenil)-pipe-
razín-17-propano

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a partir de 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoleín-diona-(1,3) y diclorhidrato de 1-(2-metoxifenil)-piperazina.

10 Recristalizando en metanol/éter: punto de fusión 198-202°C (con descomposición).

Ejemplo 15

15 Clorhidrato de 1-4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoqui-
noleín-2-il7-3-4-(2-metoxifenil)-piperazín-1-il7-pro-
pano

20 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a partir de 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoleín-diona-(1,3) y diclorhidrato de 1-(2-metoxifenil)-piperazina.

Recristalizando en etanol: punto de fusión 235-237°C.

25

Ejemplo 16

5 Diclorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-
-(2H,4H)-isoquinoleín-2-il $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{4}$ -(piridil-(2))-pipe-
razín-1-il $\sqrt{7}$ -propano

10 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a partir de 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-(1,3) y 1- $\sqrt{piridil-(2)}$ -piperazina con 1 equivalente de ter.-butilato de potasio.

Precipitando con ácido clorhídrico etéreo: punto de fusión 193-196°C.

Ejemplo 17

15 Diclorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-(2H,
4H)-isoquinoleín-2-il $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{4}$ -(6-metil-piridil-(2))-pipe-
razín-1-il $\sqrt{7}$ -propano

20 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a partir de 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-(1,3) y 1- $\sqrt{6}$ -metil-piridil-(2)-piperazina con 1 equivalente de ter.-butilato de potasio.

25 Recristalizando en etanol/éter: punto de fusión 172-176°C.

Ejemplo 18

5 Clorhidrato de 1-4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoqui-
noleín-2-il7-3-4-(6-metil-piridil-(2))-piperazin-1-
-il7-propano

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a partir de 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-(1,3) y 1-6-metil-piridil-(2)-piperazina con 1 equivalente de ter.-butilato de potasio.

10 Cristalizando en metanol/ácido clorhídrico etéreo: descomposición a partir de 88°C.

Ejemplo 19

15 Clorhidrato de 1-4,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-(2H,
4H)-isoquinoleín-2-il7-2-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-eti-
lamino7-etano

20 8,5 g de 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleín-diona-(1,3) y 13,6 g de 3,4-dimetoxifenil-etilamina son mantenidos durante 4 horas a una temperatura del baño de 180°C. A continuación se mezcla con agua, se extrae con cloroformo, la fase en cloroformo se lava con agua, se seca y
25 se concentra. Por cromatografía en columna (columna de

N-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina y 2-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-(1,3) como materiales de partida.

Punto de fusión: 138-140°C.

5

Ejemplo 22

1-4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoquinoleín-2-il-3-
-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-7-propa-
no

10

Preparado de modo análogo al Ejemplo 19, con 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-(1,3) y N-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina como materiales de partida. Aislado como base libre: aceite viscoso.

15

Ejemplo 23

1-4,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoquinoleín-
-2-il-3-metil-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-7-
-propano

20

Preparado de manera análoga al Ejemplo 19, con 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-(1,3) y N-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina como materiales de partida.

25

Aislado como base libre: aceite viscoso.

Ejemplo 24

5 Clorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-(2H, 4H)-isoquinoleín-2-il $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propano

Preparado de modo análogo al Ejemplo 19, con 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etilamina y 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquino
10 leín-diona-(1,3) como materiales de partida.

Recristalizando en isopropanol: punto de fusión 157-159°C.

15 Ejemplo 25

Clorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-(2H, 4H)-isoquinoleín-2-il $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{2}$ -(4-metoxi-fenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -propano

20 Preparado de modo análogo al Ejemplo 19, a partir de 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-(1,3) y 2-(4-metoxifenil)-etilamina.

Recristalizando en isorpopanol: punto de fu
25 sión 175-176°C.

Ejemplo 26

5 Clorhidrato de 1-(4,4-dimetil-1,3-dioxo-(2H,4H)-iso-
quinoleín-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino-
-propano

Preparado de modo análogo al Ejemplo 19 a partir de 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-(1,3) y 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina.

10 Recristalizando en isopropanol: punto de fusión 162-165°C.

Ejemplo 27

15 Clorhidrato de 1-(4,4-dimetil-7-metoxi-1,3-dioxo-(2H,
4H)-isoquinoleín-2-il)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-eti-
lamino-7-propano.

20 Preparado análogamente al Ejemplo 19 a partir de 2-(3-cloropropil)-4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-diona-(1,3) y 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina.

Punto de fusión: 191-193°C.

25 La presente solicitud que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, el 8 de Septiembre de 1973, bajo el número P 23 45 422.0, y el

8 de Septiembre de 1973, bajo el número P 23 45 423.1,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente
Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

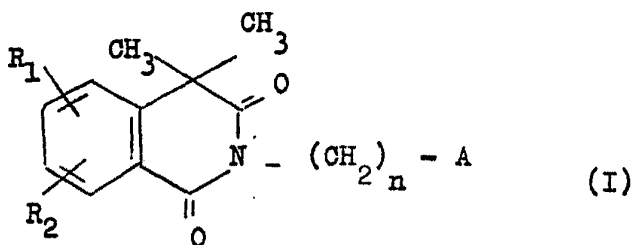
10

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 siguien-
tes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de
nuevos derivados de isoquinoleína de la fórmula ge-
neral I,

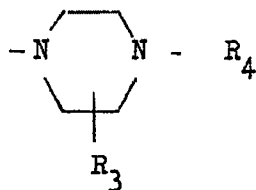
20



14.1.75

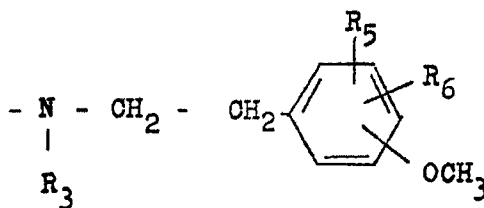
en la que R¹ significa un átomo de hidrógeno o de ha
 lógeno, un grupo metoxi o metilmercapto; R² signifi-
 ca un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi; n signifi-
 ca los números 2 ó 3; y A significa un radical de
 la fórmula

5



10

o de la fórmula



15

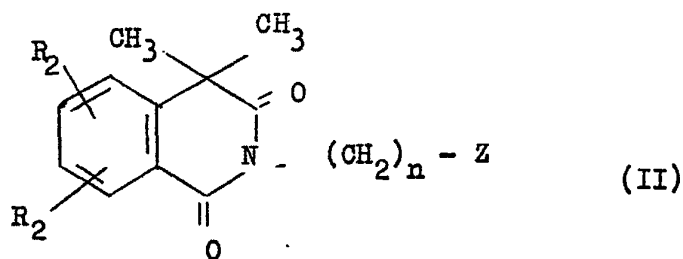
en donde R³ significa un átomo de hidrógeno o un gru-
 po metilo. R³ significa un radical piridilo eventualmen-
 te sustituido con un grupo metilo, un radical fenilo
 no sustituido o sustituido con un átomo de cloro, con
 un grupo trifluorometilo con uno o dos grupos metilo,
 etilo o metoxi; R₅ y R₆, que pueden ser iguales o
 diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un gru-
 po metoxi así como de sus sales por adición de ácido

20

25

fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar una N-alcohol-isoquinoleín-diona de la fórmula general II

5



10

en la que R_1 , R_2 y n son como se han definido al comienzo y Z significa un grupo nucleófilo fácilmente intercambiable, preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo alcohol-sulfoniloxi o aril-sulfoniloxi, con una amina de la fórmula general III

15



20

en la A es como se ha definido al comienzo; y en caso deseado el compuesto de la fórmula general I obtenido es transformado en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente a tempera-

turas entre -50º y 250º en presencia de un agente fijador de ácidos.

3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoquinoleína.

5

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

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,

P.A. 20 ENE. 1975

Alberto de Elzaburu
Res. Exter.



14.1.75