

19 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	449.765	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		10.7.76	

P.- 63.332

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 33 986.0	30.7.75	Rep.Fed.Al.
P 26 22 690.4	21.5.76	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS HOMOFTALIMIDAS"

71 SOLICITANTE (S)
Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

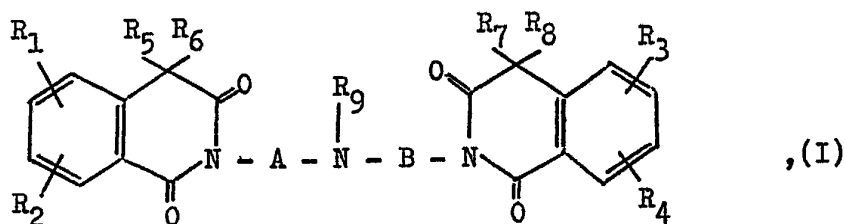
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-7950 Biberach an der Riss, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Dr. Eberhard Kutter, Dr. Volkhard Austel, Dr. Wolfgang Eberlein, Dr. Joachim Heider, Prof. Dr. Walter Kobinger, Dr. Christian Lilie y Prof. Dr. Rudolf Kadatz

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
C. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

Objeto de la presente solicitud son nuevas homofa-
 limidas de la fórmula general



10 en la que A y B, que pueden ser iguales o diferentes, signifi-
 can grupos alcoholeno con 2 a 4 átomos de carbono satura-
 dos, de cadena recta, eventualmente sustituidos con un grupo
 metilo o fenilo;

15 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferen-
 tes, significan átomos de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
 grupos hidroxilo, amino, nitro o acetilamino, grupos alcoholo,
 alcoxi o alcoholitio, pudiendo contener la porción alcoholica
 en cada caso 1 a 3 átomos de carbono;

20 R_5 , R_6 , R_7 y R_8 , que pueden ser iguales o diferen-
 tes, significan átomos de hidrógeno, radicales alcoholo con
 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituidos con un
 grupo fenilo o metoxifenilo; ó R_5 , juntamente con R_6 y/o R_7
 juntamente con R_8 significan grupos alcoholeno saturados de
 cadena recta con 2 a 5 átomos de carbono; y

25 R_9 significa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
 cohilo con 1 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido
 con un grupo fenilo, y sus sales por adición de ácido fisio-
 lógicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos,
 así como modos de procedimiento para su preparación.

30 Para los significados arriba mencionados con oca-
 sión de la definición de los radicales R_1 hasta R_9 , A y B,

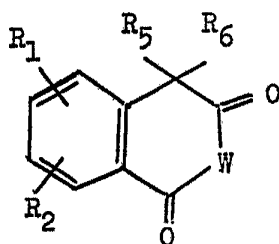
1 entran en consideración para R_1 y/o R_3 especialmente los
 significados de un átomo de hidrógeno o de un grupo meto-
 xi, para R_2 y/o R_4 los significados de un átomo de hidró-
 geno, flúor o bromo, de un grupo metoxi, etoxi, isopropo-
 5 xi, metilo, metiltio, nitro, amino o acetilamino, para R_5 ,
 R_6 , R_7 y/o R_8 los significados de un átomo de hidrógeno,
 de un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
 bencilo, para-metoxi-bencilo o fenilpropilo, para R_5 jun-
 10 tamente con R_6 o para R_7 juntamente con R_8 los significa-
 dos de un grupo etileno, butileno o pentileno, para A y/o
 B los significados de un grupo etileno, 1-metil-etileno,
 1-fenil-etileno, propileno, 1- ó 3-metil-propileno o butileno,
 y para R_9 los significados de un átomo de hidrógeno, de un
 grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-hexilo,
 15 bencilo, feniletilo o fenilpropilo.

Los compuestos de la fórmula general I y sus sa-
 les por adición de ácido tienen valiosas propiedades farma-
 cológicas, especialmente un efecto antiarrítmico..

20 Los nuevos compuestos de la fórmula general I an-
 tedicha pueden ser preparados según el invento de acuerdo
 con el siguiente procedimiento:

Reacción de un derivado de ácido homoftálico de
 la fórmula general

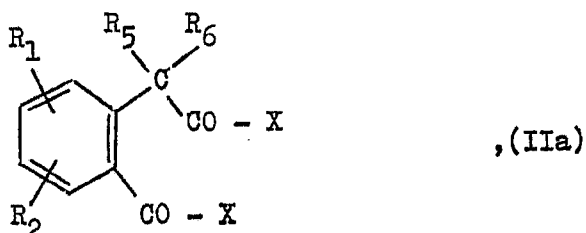
25



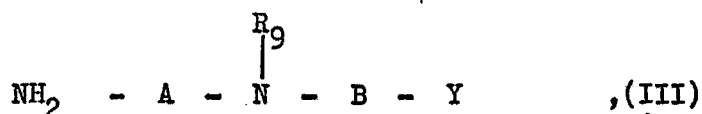
, (II)

30

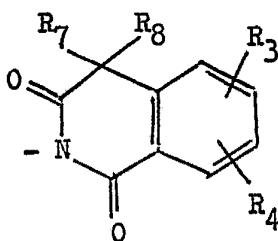
1 en la que R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se han definido inicialmente y W representa un átomo de oxígeno o un grupo imino, o de un correspondiente derivado de ácido homoftálico de la fórmula general



10 en la que R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se ha definido inicialmente y X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi, con una amina de la fórmula general



20 en la que A , B y R_9 son como se han definido inicialmente e Y significa el grupo amino o un radical de la fórmula general

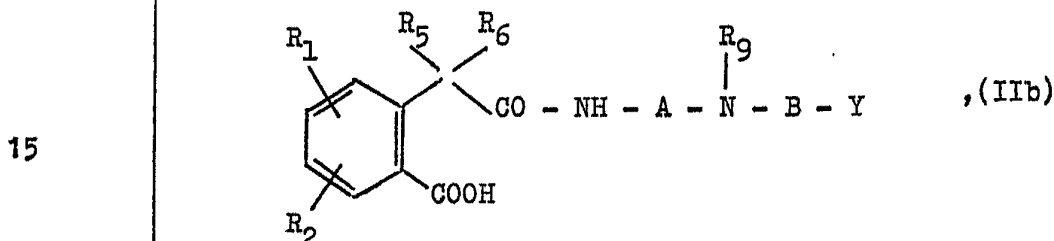


siendo R_3 , R_4 , R_7 y R_8 tal como se han definido inicialmente.

30 La reacción se lleva a cabo en masa fundida o en un disolvente tal como cloruro de metileno, etilenglicol o

1 tolueno, eventualmente en presencia de una base tal como bu-
 5 tilato terciario de potasio a temperaturas entre 0 y 250°C,
 pero preferiblemente a temperaturas entre 110 y 180°C. No
 obstante, de modo especialmente ventajoso, la reacción se
 lleva a cabo a la temperatura de ebullición del tolueno en
 el aparato separador de agua.

Además se hará mención al hecho de que en la reac-
 ción de un compuesto de las fórmulas generales II con un com-
 puesto de la fórmula general III puede ser aislado en caso
 deseado el compuesto formado de modo intermedio de la fórmu-
 la general



20 en la que R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_9 , A, B e Y son como antes se han
 definido, el cual a continuación es transformado a la tempe-
 ratura de reacción antes mencionada en el producto final de-
 seado.

25 Si de acuerdo con el invento se obtiene un compues-
 to de la fórmula general I, en la que por lo menos uno de
 los radicales R_5 hasta R_9 representa un átomo de hidrógeno
 o uno de los radicales R_1 hasta R_4 representa un grupo hi-
 droxi, éste puede ser transformado mediante alcoholación en
 el compuesto alcoholado correspondiente de la fórmula gene-
 ral I, y/o si se obtiene un compuesto de la fórmula general
 I, en la que por lo menos uno de los radicales R_1 hasta R_4
 30 representa un átomo de hidrógeno, éste puede ser transforma-

1 do mediante nitración en el correspondiente compuesto nitrado de la fórmula general I, que a su vez puede ser transformado por reducción en el correspondiente compuesto aamínico y por subsiguiente acetilación en el correspondiente compuesto acetilamínico de la fórmula general I.

5 La posterior alcoholilación se lleva a cabo convenientemente con un halogenuro de alcoholo correspondiente o con un sulfato de dialcoholo, preferiblemente en un disolvente tal como etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o hexametil-triamida de ácido fosfórico, preferiblemente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, etilato de sodio o butilato terciario de potasio a temperaturas entre 20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 60 y 160°C. Si en este caso, en un compuesto de la fórmula general I que ha de ser metilado, R₉ significa un átomo de hidrógeno, este compuesto puede ser sometido a metilación también por reacción con formaldehído/ácido fórmico, convenientemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

20 Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos de acuerdo con el invento pueden ser transformados en caso deseado a continuación, con ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. En calidad de ácidos se han manifestado como apropiados por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico.

25 Los compuestos utilizados como sustancias de partida se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía o que están descritos en los ejemplos.

30

1 Tal como ya se ha mencionado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales por adición de ácido poseen valiosas propiedades farmacológicas, es

pecialmente un efecto antiarrítmico.

5 Por ejemplo, las sustancias:

A = Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -metilamina,

B = Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -amina,

10 C = Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -etilamina,

D = $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -metilamina,

15 E = $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -metilamina,

F = Bis- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil $\sqrt{7}$ -metilamina,

20 G = $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -amina,

H = $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{4}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-butil $\sqrt{7}$ -amina,

25 I = Bis- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil $\sqrt{7}$ -amina, y

J = $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{4}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-butil $\sqrt{7}$ -amina,

30

1 fueron investigados en cuanto a su efecto antiarrítmico del
siguiente modo:

1. Efecto sobre el período refractario efectivo de la aurí-
cula izquierda de cobaya excitada eléctricamente y aislada.

5 Método:

10 Cobayas de ambos sexos fueron aturdidos con un gol-
pe en la nuca. Después de haber abierto el tórax, se retiró
rápidamente el corazón y se colocó en una solución de Tyrode
(a 37°C) y allí continuó siendo tratado. A lo largo del ánu-
lo fibroso se separan las aurículas de los ventrículos y lue-
go se utiliza sólo la aurícula izquierda. Se efectuó excita-
ción con un estimulador Grass, S4G, 12 voltios, 1 milisegun-
do de duración, impulsos rectangulares. Las aurículas se en-
contraban en solución de Tyrode caliente a 37°C (por 1136,8
15 milivales de NaCl, 2,68 milivales de KCl, 0,2625 milivales
de MgCl₂, 0,417 milivales de NaH₂PO₄, 11,9 milivales de
NaHCO₃, 1,8 milivales de CaCl₂, 3 g de glucosa), que fue
atravesada por borboteo durante todo el ensayo con O₂/CO₂
(98% / 2%). El registro del mecanograma se efectuó isomé-
20 tricamente a través de una tira de medición de dilatación
mediante un polígrafo de Grass P5. El número de las contrac-
ciones fue recontado y comparado con la frecuencia indicada
en el aparato de excitación.

25 En primer término se ensayaron todas las frecuen-
cias desde 1 Hz hasta la "frecuencia de sucesión máxima"
(el aumento en cada caso después de 10 segundos en 1 Hz ca-
da vez). A partir de tres "muestras previas" se determinó
el valor testigo para la "frecuencia de sucesión máxima"
por determinación del valor promedio. Entre los ciclos indi-
30 viduales de excitación se intercaló en cada caso un "inter-

1 valo de descanso" de 5 minutos, durante el cual se excitó
con 0,5 Hz.

5 Después de haberse determinado el valor testigo
la sustancia de ensayo fue añadida a la solución de Tyrode
y se mantuvo la excitación con 0,5 Hz. Durante los primeros
5 minutos se observó el efecto inótrupo de la sustancia. Cin
co y diez minutos después de adición de sustancia se llevó
a cabo cada vez un ciclo de excitación. El valor promedio de
10 los dos resultados (valor para 5 minutos y valor para 10 mi
nutos) fue designado como frecuencia máxima de sucesión des
pués de administración de sustancia. En primer término se
administraron en cada caso las dosis pequeñas, después de
determinación de la frecuencia máxima de sucesión se comple
tó luego acumulativamente hasta la dosis inmediatamente ma
15 yor y se determinó la frecuencia máxima de sucesión para es
ta dosis.

Principio

20 La denominada "frecuencia máxima de sucesión" es
determinada por estimulación del corazón con frecuencia de
excitación creciente. Cuando el intervalo entre dos estímu
los sucesivos se hace más corto, con una determinada frecuen
cia de excitación cada segunda excitación caerá en el perío
do refractario de la acción cardíaca precedente y por lo
tanto no será contestada con una contracción. Por consiguien
25 te, la "frecuencia máxima de sucesión" es una medida del pe
ríodo refractario efectivo. Sustancias que disminuyen la
"frecuencia máxima de sucesión" prolongan por consiguiente
el período refractario efectivo.

30 Se determinó gráficamente la concentración que dis
minuye la frecuencia máxima de sucesión hasta 50% de los va-

1 lores testigo:

5

10

Sustancia	CE ₅₀ en ug/ml
A	5,5
B	8,0
C	2,0
D	4,2
G	2,7
H	10,0
I	2,2
J	1,8

15

2. Efecto antiarrítmico frente a fibrilación ventricular inducida por cloroformo en ratones.

Realización

20

Si se introduce un ratón en un recipiente de vidrio saturado con cloroformo, este ratón en narcotizado después de aproximadamente 40 segundos, cesa la respiración y después de 20 segundos más se inicia una respiración jadeante.

25

Inmediatamente después de terminar la respiración jadeante el animal es retirado del recipiente, se deja libre rápidamente el corazón y se observan las acciones cardíacas. En un espacio de tiempo de observación de 1 minuto aparece espontáneamente en casi todos los animales fibrilación ventricular, o ésta puede ser inducida tocando el corazón con una pincita.

30

Mediante tratamiento previo con agentes antiarrítmicos se puede disminuir en función de la dosis la velocidad

1 de fibrilación. A partir de curvas de dosis y efecto se calcularon la DE_{50} y las desviaciones típicas [MILLER, L.C. y TAINTER, M.L., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261 (1944)].

5 Se utilizaron ratones de sexo masculino, con un peso de 20-25 g. Por cada dosis se utilizaron grupos de 10 animales.

10 Se determinó la dosis con la cual, después de administración intravenosa, 1 minuto antes del comienzo del ensayo se impide en el 50% de los animales la fibrilación ventricular.

Sustancia	DE_{50} en mg/kg i.v.
A	1,2
B	2,5
C	0,5
D	3,6
F	4,6
G	4,7
H	3,0
I	4,7
J	2,8

3. Toxicidad aguda

25 La toxicidad aguda de las sustancias a investigar fue determinada en ratones (tiempo de observación: 14 días) después de administración oral o intravenosa. Se calculó la DL_{50} a partir del porcentaje de los animales que murieron después de diferentes dosis dentro del tiempo de observación (véase J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)).

30

Sustancia	DL ₅₀
B	123 mg/kg p.o.
I	15,0 mg/kg i.v.
J	315 mg/kg p.o.
	10,5 mg/kg i.v.
	210 mg/kg p.o.

Los compuestos de la fórmula general I preparados según el invento y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles son apropiados por lo tanto especialmente para el tratamiento de perturbaciones del ritmo cardíaco y para la administración farmacéutica pueden ser transformados en las formas de preparados usuales tales como tabletas, grageas, suspensiones, supositorios o soluciones, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, la dosis individual es en este caso en un hombre de 25 a 50 mg.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -metilamina.

19 g (0,1 moles) de 4,4-dimetil-isocromandiona-1,3 y 3,6 g (0,025 moles) de bis-(3-aminopropil)-metilamina son calentados a 180°C durante 4 horas en 50 ml de glicol. Después del enfriamiento se mezcla con 150 ml de una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio, se extrae dos veces con cloroformo, la fase en cloroformo se lava dos

1 veces con agua, se seca y se concentra. El residuo es di-
suelto en 100 ml de acetona, es mezclado con una solución
de 2,9 g de ácido fumárico en 400 ml de acetona, es concen-
5 trado a un volumen de 100 ml y los cristales formados son
filtrados con succión. Después de recristalización en agua/
carbón activo se obtienen 8,5 g (56% de la teoría) de pro-
ducto incoloro de punto de fusión 156-158°C.

Ejemplo 2.

10 Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
-isoquinoleil)-propil7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de
22 g (0,1 moles) de 4,4-dimetil-7-metoxi-isocroman-diona-
-1,3 y 3,3 g (0,025 moles) de bis-(3-aminopropil)-amina en
50 ml de glicol.

15 Punto de fusión: 220-222°C.

Ejemplo 3.

20 Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
-isoquinoleil)-propil7-metilamina.

15 g (0,06 moles) de 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-
-isocroman-diona-1,3 y 2,9 g (0,02 moles) de bis-(3-amino-
propil)-metilamina son puestos en ebullición en el aparato
separador de agua durante 4 horas en 200 ml de tolueno. El
disolvente es separado por destilación en vacío y el resi-
duo es purificado sobre una columna de gel de sílice. Las
25 fracciones que contienen el producto deseado son reunidas,
concentradas y el residuo, después de disolver en 50 ml de
acetona, es mezclado con una solución de 1,7 g de ácido fu-
márico en 300 ml de acetona. La solución es concentrada a
un volumen de 50 ml y es mezclada con éter. Después de apro-
ximadamente una hora se filtra con succión y se seca.
30

1 Rendimiento: 11,2 g (77,2% de la teoría),
punto de fusión del fumarato: 110°C.

Ejemplo 4.

5 Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino-
leil)-propil $\sqrt{7}$ -amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
28,5 g (0,15 moles) de 4,4-dimetil-isocroman-diona-1,3 y
6,5 g (0,05 moles) de bis-(3-aminopropil)-amina en 300 ml
de tolueno. El clorhidrato fue precipitado a partir de meta-
10 nol con ácido clorhídrico etéreo.

Rendimiento: 13,6 g (53,1 % de la teoría),
punto de fusión del clorhidrato: 170-172°C.

Ejemplo 5.

15 Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
3 g (0,012 moles) de 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-isocroman-dio-
na-1,3 y 0,72 g (0,0055 moles) de bis-(3-aminopropil)-amina
en 150 ml de tolueno.

20 Punto de fusión: 215-216°C, (en metanol/acetona).

Análogamente a los ejemplos 1 a 5 se prepararon
los siguientes compuestos:

25 $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui-
noleil)-etil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -metilamina.

Punto de fusión 103-105°C

$\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-etil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -metilamina.

30 Punto de fusión: 158°C.

1 $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-etil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui-
noleil)-propil $\sqrt{7}$ -amina.

Punto de fusión del fumarato: 205-206°C.

5 Bis- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino-
leil)-etil $\sqrt{7}$ -amina.

Punto de fusión del fumarato: 207-208°C.

Ejemplo 6.

10 Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino-
leil)-propil $\sqrt{7}$ -etilamina.

7,6 g (0,04 moles) de 4,4-dimetil-isocroman-diona-
-1,3 y 3,2 g (0,02 moles) de bis-(3-aminopropil)-etilamina
son puestos en ebullición en el aparato separador de agua
durante 4 horas en 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción
es concentrada, purificada por cromatografía en columna so-
bre gel de sílice y precipitada en acetona/éter con la can-
tidad calculada de ácido fumárico.

15 Rendimiento: 8,8 g (71% de la teoría), punto de
fusión del fumarato: 141-142°C.

20 Ejemplo 7.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -etilamina.

Preparada análogamente al Ejemplo 6 a partir de
8,8 g (0,04 moles) de 4,4-dimetil-7-metoxi-isocroman-diona-
-1,3 y 3,2 g (0,02 moles) de bis-(3-aminopropil)-etilamina en
100 ml de tolueno.

25 Rendimiento: 7 g (51,4% de la teoría), punto de
fusión: 141-143°C.

Ejemplo 8.

30 $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui-

1 noleil)-propil-4-(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dio-
xo-2(1H)-isoquinoleil)-butil-propilamina.

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
16,5 g (0,07 moles) de 4,4-dimetil-7-metoxi-isocroman-diona-
5 -1,3 y 4,7 g (0,24 moles) de N-(3-aminopropil)-N-(4-amino-
butil)-propilamina en 150 ml de tolueno.

Rendimiento: 7,3 g (49,2% de la teoría),
aceite viscoso.

Análisis:

10 Calculado: C 69,01 % H 7,66 % N 7,10 %
Encontrado: 69,00 % 7,65 % 7,13 %

Ejemplo 9.

Bis-3-(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
-isoquinoleil)-propil-propilamina.

15 Preparada análogamente al Ejemplo 6 a partir de
16,5 g (0,075 moles) de 4,4-dimetil-7-metoxi-isocroman-dio-
na-1,3 y 4,3 g (0,025 moles) de bis-(3-aminopropil)-propila-
mina en 150 ml de tolueno.

Punto de fusión: 161-162°C.

Ejemplo 10.

20 2-3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-etil-2-(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-
-2(1H)-isoquinoleil)-etil-metilamina.

25 A 7,5 ml (0,1 moles) de solución al 40% de forma-
lina en agua se añade gota a gota con agitación en el espa-
cio de 15 minutos una solución de 10,4 g (0,1 moles) de hi-
drógenosulfito de sodio en 25 ml de agua, a continuación se
calienta la mezcla a 60°C, durante 2 horas y se añade gota a
gota a 24,6 g (0,1 moles) de 4,4-dimetil-2-(2-metilamino-
30 -etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-diona-1,3. Tras ca-

1 lentar durante 2 horas a 50°C se enfría y se mezcla con una
solución de 4,9 g (0,1 moles) de cianuro de sodio en 20 ml
de agua. Después de ello la mezcla de reacción es agitada
5 a 50°C, enfriada y extraída dos veces con cloroformo. El ex-
tracto es secado y concentrado. 26,5 g (0,0977 moles) del
aceite así obtenido son hidrogenados a 5 atmósferas y 50°C
durante 7 horas en 200 ml de amoníaco metanólico en presen-
cia de níquel Raney como catalizador. De este modo se obtie-
10 nen 28 g de 4,4-dimetil-2- \overline{N} -metil-N-(2-amino-etil)-aminoe-
til-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-diona-1,3 en forma de
aceite muy viscoso.

 5,2 g (0,018 moles) del compuesto obtenido de este
modo son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 10 con
3,75 g (0,015 moles) de 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-isocroman-
15 -diona-1,3 en 100 ml de tolueno.

 Rendimiento: 5,9 g (51,2 % de la teoría),
 punto de fusión: 122-123°C (con descomposición).

Ejemplo 11.

20 Bis- $\overline{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-etil- $\overline{7}$ -metilamina.

 Preparada análogamente al Ejemplo 10 a partir de
5,8 g (0,02 moles) de 4,4-dimetil-2- \overline{N} -metil-N-(2-aminoetil)-
aminoetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-diona-1,3 y 5,7 g
25 (0,03 moles) de 4,4-dimetil-isocroman-diona-1,3 en 100 ml de
tolueno.

 Rendimiento: 3,3 g (35,5 % de la teoría), punto
de fusión: 106-107°C.

Ejemplo 12.

30 $\overline{2}$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui-
noleil)-etil- $\overline{7}$ - $\overline{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
-isoquinoleil)-etil- $\overline{7}$ -metilamina.

1 Preparada análogamente al Ejemplo 10 a partir de
5,8 g (0,02 moles) de 4,4-dimetil-2- \overline{N} -metil-N-(2-aminoetil)-
-aminoetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-diona-1,3 y 6,6
5 g (0,03 moles) de 4,4-dimetil-7-metoxi-isocroman-diona-1,3
en 100 ml de tolueno.

Rendimiento: 5,2 g (43% de la teoría), punto de
fusión: 155-156°C.

Ejemplo 13.

10 $\overline{2}$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui-
noleil)-etil- $\overline{2}$ -(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-1,3-
dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil-metilamina.

Preparada análogamente al Ejemplo 10 a partir de
6,4 g (0,02 moles) de 4,4-dimetil-7-metoxi- \overline{N} -metil-N-(2-
aminoetil)-aminoetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-diona-
15 -1,3 y 5 g (0,02 moles) de 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-isocro-
man-diona-1,3 en 150 ml de tolueno.

Rendimiento: 7,3 g (55% de la teoría), punto de
fusión: 118-120°C.

Ejemplo 14.

20 Bis- $\overline{2}$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-iso-
quinoleil)-etil-metilamina.

Preparada análogamente al Ejemplo 10 a partir de
12,8 g (0,04 moles) de 4,4-dimetil-7-metoxi-2- \overline{N} -metil-N-(2-
-aminoetil)-amino-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-dio-
25 na-1,3 y 13,2 g (0,06 moles) de 4,4-dimetil-7-metoxi-isocro-
man-diona-1,3 en 200 ml de tolueno.

Rendimiento: 7,8 g (37,3 % de la teoría), punto de
fusión: 150-151°C (en acetona).

Ejemplo 15.

30 Bis- $\overline{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-

1 -propil7-metilamina.

20,8 g (0,1 moles) de ácido α,α -dimetil-homoftálico y 3,6 g (0,025 moles) de bis-(3-aminopropil)-metilamina son calentados a 180°C durante 4 horas en 50 ml de glicol. La mezcla de reacción es enfriada, mezclada con 150 ml de solución al 10% de carbonato de potasio, y extraída con cloroformo. El extracto es lavado con agua, secado y concentrado. El residuo obtenido es disuelto en éter y el clorhidrato es precipitado con ácido clorhídrico etéreo.

10 Rendimiento: 9,5 g (72,2% de la teoría), punto de fusión del clorhidrato: a partir de 80°C.

Ejemplo 16.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil7-metilamina.

15 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de 3,5 g (0,14 moles) de 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-isocromandiona-1,3 y 0,73 g (0,005 moles) de bis-(3-aminopropil)-metilamina en 200 ml de tolueno. La precipitación del clorhidrato se efectúa a partir de éter con ácido clorhídrico etéreo.

20 Rendimiento: 2,1 g (65% de la teoría), punto de fusión del clorhidrato: a partir de 70°C.

Ejemplo 17.

25 Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2-(1H)-isoquinoleil)-propil7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de 19 g (0,1 moles) de 4,4-dimetil-isocromandiona-1,3 y 3,3 g (0,025 moles) de bis-(3-aminopropil)-amina.

30 Rendimiento: 8,6 g (58,1% de la teoría), punto de fusión: 216°C (en metanol).

1

Ejemplo 18.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -amina.

5

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de 33 g (0,15 moles) de 4,4-dimetil-7-metoxi-isocroman-diona-1,3 y 6,5 g (0,05 moles) de bis-(3-aminopropil)-amina en 300 ml de tolueno.

Rendimiento: 18,3 g (64% de la teoría), punto de fusión: 151-152°C.

10

Ejemplo 19.

$\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -amina.

15

19 g de 4,4-dimetil-isocroman-diona-1,3 y 4,7 g de 3-(2-amino-etil-amino)-propilamina son calentados a 160 °C durante 2 horas en 50 ml de etilenglicol. Después del enfriamiento se diluyó con agua, se extrajo varias veces con cloroformo, las fases en cloroformo fueron lavadas con agua y concentradas por evaporación. El residuo fue recogido con acetona y a partir de ello se precipitó el fumarato con una solución de ácido fumárico en acetona.

20

Punto de fusión del fumarato: 205-206°C,
rendimiento: 20,8 g (90% de la teoría).

25

Ejemplo 20.

$\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{4}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-butil $\sqrt{7}$ -amina.

30

Preparada análogamente al Ejemplo 19 a partir de 9,5 g de 4,4-dimetil-isocroman-diona-1,3 y 3,1 g de 4-(3-amino-propilamino)-butilamina.

Punto de fusión del fumarato: 90-95°C,

1 rendimiento: 9,6 g (79% de la teoría).

Ejemplo 21.

Bis- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil $\sqrt{7}$ -amina.

5 Preparada análogamente al Ejemplo 19 a partir de 9,5 g de 4,4-dimetil-isocroman-diona-1,3 y 2,1 g de bis-(2-aminoetil)-amina.

Punto de fusión del fumarato: 207-208°C,
rendimiento 9 g (80% de la teoría).

10 Ejemplo 22.

Bis- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4-metil-4-etil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil $\sqrt{7}$ -amina.

15 Preparada análogamente al Ejemplo 19 a partir de 3,9 g de 4-metil-4-etil-isocroman-diona-1,3 y 0,79 g de bis-(2-amino-etil)-amina. El clorhidrato fue precipitado con ácido clorhídrico etéreo a partir de acetona.

Punto de fusión del clorhidrato: por encima de 260°C,

rendimiento: 1,7 g (35% de la teoría).

20 Calculado: C 65,67 H 6,69 N 8,20 Cl 6,92

Encontrado: 65,20 6,60 7,95 6,78

Ejemplo 23.

25 $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{4}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-2-butyl $\sqrt{7}$ -amina.

30 4,9 g de $\sqrt{4}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-2-butyl $\sqrt{7}$ -(3-amino-propil)-amina (preparada a partir de metil- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil $\sqrt{7}$ -cetona y 1,3-diamino-propano por reducción en presencia de paladio sobre carbón) fueron

1 calentados a 160°C durante 2 horas con 5,2 g de 4,4-dimetil-
-isocroman-diona-1,3 en 20 ml de etilenglicol. Se purificó
5 por cromatografía en columna sobre gel de sílice (agente elu-
yente, primero cloroformo puro, y luego adición de cantida-
des crecientes de acetona hasta la proporción cloroformo/ace-
tona (9:1) y el fumarato fue precipitado como en el Ejemplo
19. Punto de fusión del fumarato: 231-232°C,
rendimiento: 1,7 g (18% de la teoría).

Ejemplo 24.

10 Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-isopropiloxi-1,3-dioxo-
-2(1H)-isoquinoleil)-propil7-amina.

4,32 g de 4,4-dimetil-7-isopropiloxi-isocroman-
-diona-1,3 y 0,66 g de bis-(3-amino-propil)-amina fueron
15 puestos en ebullición durante 1 hora en el separador de
agua con 100 ml de tolueno. El tolueno fue evaporado y el
residuo fue purificado sobre gel de sílice (agente eluyente:
cloroformo/etanol 19:1). El fumarato se obtuvo como en el
Ejemplo 19.

Punto de fusión del fumarato: 171-173°C,
20 rendimiento: 1,2 g (11% de la teoría).

Ejemplo 25.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-bromo-1,3-dioxo-2(1H)-iso-
quinoleil)-propil7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 24 a partir de
25 4,02 g de 4,4-dimetil-7-bromo-isocroman-diona-1,3 y 0,66 g
de bis-(3-amino-propil)-amina.

Punto de fusión del fumarato: 214-216°C,
rendimiento: 0,5 g (4,5% de la teoría).

Ejemplo 26.

30 Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-flúor-1,3-dioxo-2(1H)-iso-

1 quinoleil)-propil7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 24 a partir de 1,8 g de 4,4-dimetil-7-flúor-isocroman-1,3-diona y 0,38 g de bis-(3-amino-propil)-amina.

5 Punto de fusión del fumarato: 234-236°C.,
rendimiento: 0,31 g (5,8% de la teoría).

Ejemplo 27.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil7-
-amina.

10 Preparada análogamente al Ejemplo 24 a partir de 2,44 g de isocroman-1,3-diona y bis-(3-amino-propil)-amina. El clorhidrato fue precipitado en acetona con ácido clorhídrico etéreo.

15 Punto de fusión del clorhidrato: 135-140°C,
rendimiento: 0,17 g (2,5% de la teoría).

Ejemplo 28.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil7-
-metilamina.

20 Preparada análogamente al Ejemplo 24 a partir de 15 g de isocroman-1,3-diona y bis-(3-amino-propil)-metilamina. El clorhidrato fue precipitado a partir de acetona con ácido clorhídrico etéreo y recristalizado en etanol.

Punto de fusión del clorhidrato: 202-205°C,
rendimiento: 13,8 g (32% de la teoría).

25 Ejemplo 29.

$\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-metiltio-1,3-dioxo-2(1H)-iso-
quinoleil)-propil7- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-
-2(1H)-isoquinoleil)-propil7-amina.

30 Preparada análogamente al Ejemplo 23 a
partir de 3,03g de $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-

1 -isoquinoleil)-propil7-(3-amino-propil)-amina y 2,36 g de
4,4-dimetil-7-metiltio-isocroman-diona-1,3. El clorhidrato
fue precipitado a partir de acetona con ácido clorhídrico
etéreo.

5 Punto de fusión del clorhidrato: 116°C (sinteri-
za a partir de 74°C),

rendimiento: 0,45 g (8,1 % de la teoría).

Ejemplo 30.

10 73-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-hidroxi-1,3-dioxo-2(1H)-iso-
quinoleil)-propil7-73-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-
-2(1H)-isoquinoleil)-propil7-metilamina.

15 2,4 g de éster etílico de ácido 2,2-dimetil-2-(2-
-carboxi-4-hidroxi-fenil)-acético y 3 g de 73-(3,4-dihidro-
-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil7-(3-amino-
-propil)-metilamina fueron calentados a 160°C durante 1,75
horas en 20 ml de etilenglicol. Después de mezclar con hie-
lo/agua se extrajo con cloroformo, se purificó sobre gel de
sílice (agente eluyente cloroformo/etanol 19:1) y el clorhi-
drato se precipitó a partir de acetona con ácido clorhídri-
co etéreo.

20 Punto de fusión: 107°C (sinteriza a partir de 69
°C),

rendimiento: 3,4 g (64% de la teoría).

Ejemplo 31.

25 Bis-73-(3,4-dihidro-4-metil-4-bencil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui-
noleil)-propil7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 19 a partir de
4 g de 4-metil-4-bencil-isocroman-diona-1,3 y 0,79 g de bis-
-(3-amino-propil)-amina.

30 Punto de fusión del fumarato: 170-172°C,

1 rendimiento: 2,1 g (38% de la teoría).

Ejemplo 32.

Bis- Δ^3 -(3,4-dihidro-4-metil-4-n-butyl-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil Δ^7 -amina.

5 Preparada análogamente al Ejemplo 19 a partir de 2,75 g de 4-metil-4-n-butyl-isocroman-diona-1,3 y 0,62 g de bis-(3-amino-propil)-amina.

Punto de fusión del fumarato: 141-143°C,

Rendimiento: 1 g (25 % de la teoría).

10 Ejemplo 33.

Δ^3 -(3,4-dihidro-4,4,6-trimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil Δ^7 - Δ^3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil Δ^7 -amina.

15 Preparada análogamente al Ejemplo 19 a partir de 3,03 g de Δ^3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil Δ^7 -(3-amino-propil)-amina y 2,04 g de 4,4,6-trimetil-isocroman-diona-1,3.

Punto de fusión del clorhidrato: 203°C (sinteriza a partir de 145°C),

20 rendimiento: 0,3 g (5,7% de la teoría).

Ejemplo 34.

Δ^3 -(3,4-dihidro-4-metil-4-(4-metoxi-bencil)-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil Δ^7 - Δ^3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil Δ^7 -amina.

25 2,4 g de 4-metil-4-(4-metoxi-bencil)-isocroman-diona-1,3 (preparada a partir de éster metílico de ácido 2-metil-2-(2-metoxi-carbonil-fenil)-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico por saponificación alcalina y subsiguiente separación de agua) y 3 g de Δ^3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil Δ^7 -(3-amino-propil)-amina fueron

30

1 disueltos cada uno de ellos en 50 ml de cloruro de metileno
y luego reunidos. Después de 0,5 horas a la temperatura am-
biente se evaporó el disolvente y la amida remanente fue ci-
clizada por calentamiento durante 0,75 horas a 180°C. El fu-
5 marato fue precipitado en acetona.

Punto de fusión del fumarato: 144°C con descompo-
sición;

rendimiento: 2,2 g (39% de la teoría).

Ejemplo 35.

10 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-2-propil-7-3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-iso-
quinoleil)-propil-7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 23 a partir de
15 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-2-propil-7-(3-amino-propil)-amina y 4,4-dimetil-isocroman-
-diona-1,3.

Punto de fusión del fumarato: 168-169°C.

Ejemplo 36.

20 3-(3,4-dihidro-4-metil-4-(3-fenil-propil)-1,3-dioxo-2(1H)-
-isoquinoleil)-propil-7-3-(4,4-dimetil-1,3-dioxo-3,4-dihi-
dro-1(1H)-isoquinoleil)propil-7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 34 a partir de
3 g de 4-metil-4-(3-fenil-propil)-isocroman-diona-1,3 y 3,1
g de 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino-
25 leil)-propil-7-(3-amino-propil)-amina.

Punto de fusión del fumarato: 158-163°C,

rendimiento: 3,7 g (52% de la teoría).

Ejemplo 37.

30 Bis-3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino-
leil)-propil-7-amina.

1 0,2 g de 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoqui-
noleil-diona-1,3 fueron calentados a 160°C durante 4 horas
con 0,3 g de Δ^3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
5 isoquinoleil)-propil Δ^7 -(3-amino-propil)-amina y la mezcla
de reacción fue purificada sobre una columna de gel de síli-
ce (agente eluyente: cloroformo/metanol = 9:1). El clorhi-
drato fue precipitado con ácido clorhídrico etéreo a partir
de metanol.

Punto de fusión del clorhidrato: 170-172°C,
10 rendimiento: 0,15 g (29% de la teoría).

Ejemplo 38.

Bis- Δ^3 -(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-isoquinolein-4-espiro-
-ciclopentan-2-il)-propil Δ^7 -metilamina.

15 Preparada análogamente al Ejemplo 34 a partir de
0,85 g de isocroman-4-espiro-ciclopentan-diona-1,3 y 0,24 g
de bis-(3-amino-propil)-metilamina. Punto de fusión del
clorhidrato: 127-132°C,
rendimiento: 0,07 g (2,9% de la teoría).

Ejemplo 39.

20 Δ^2 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-etil Δ^7 - Δ^3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino-
leil)-propil Δ^7 -(2-feniletíl)-amina.

25 5,8 g de fumarato de Δ^2 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-
-1,3-dioxo-(1H)-isoquinoleil)-etil Δ^7 - Δ^3 -(3,4-dihidro-4,4-di-
metil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil Δ^7 -amonio fueron
disueltos en 100 ml de dimetilformamida, mezclados con 2,8 g
de carbonato de potasio y 1,85 g de bromuro de 2-fenil-etilo
y puestos en ebullición a reflujo durante 4 horas. Tras se-
parar por evaporación la dimetilformamida, se mezcló con
30 agua, se extrajo con cloroformo y se purificó sobre gel de

1 sílice (agente eluyente cloroformo/acetona 19:1). En este caso la sustancia resulta en forma de aceite incoloro.

Rendimiento: 3,1 g (55% de la teoría).

Calculado: C 74,31 H 6,95 N 7,43

5 Encontrado: 74,10 7,06 7,41

Ejemplo 40.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dietil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil-metilamina.

10 2,35 g de clorhidrato de bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil-metilamina y 5,42 g de yoduro de etilo fueron calentados a reflujo en 100 ml de etanol y se añadió gota a gota una solución de 1,08 g de hidróxido de sodio en 10 ml de agua. Se agitó posteriormente durante 1,5 horas más a 60°C, el disolvente se separó por destilación, se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de purificación sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente : cloroformo/etanol 19:1) el clorhidrato fue precipitado en acetona con ácido clorhídrico etéreo.

20 Punto de fusión del clorhidrato: 135-140°C (sintetiza a partir de 70°C), rendimiento: 0,17 g (5,8% de la teoría).

Ejemplo 41.

25 $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-etoxi-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil-metilamina.

30 1,3 g de $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-hidroxi-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil-metilamina fueron disueltos en 10 ml de etanol absoluto, añadidos a una

1 solución de 0,06 g de sodio en 10 ml de etanol absoluto y
mezclados con 0,42 g de yoduro de etilo. Se calentó a refluo-
jo durante 0,5 horas, se añadió la misma porción de yoduro
de etilo y se calentó nuevamente durante 0,5 horas. El pro-
5 ducto fue purificado sobre una columna de gel de sílice
(agente eluyente cloroformo/etanol 25:1) y el clorhidrato
fue precipitado a partir de acetona con ácido clorhídrico
etéreo.

10 El clorhidrato sinteriza a partir de 45°C,
rendimiento: 0,5 g (35% de la teoría).

Ejemplo 42.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino-
leil)-propil $\sqrt{7}$ -n-hexil-amina.

15 Preparada análogamente al Ejemplo 39 a partir
de 2,6 g de bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -amina y 1 g de bromuro de n-hexilo.

Punto de fusión del fumarato: 137-138°C,
rendimiento: 1,7 g (50% de la teoría).

Ejemplo 43.

20 Bis- $\sqrt{3}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-isoquinolein-4-espiro-
-ciclohexan-2-il)-propil $\sqrt{7}$ -metilamina.

Preparada análogamente al Ejemplo 40 a partir de
3,6 g de bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-propil $\sqrt{7}$ -metilamina y 4,0 g de 1,5-dibromopentano.

25 Punto de fusión del clorhidrato: 183-185°C,
rendimiento: 0,12 g (2,6 % de la teoría).

Ejemplo 44.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4-isopropil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino-
leil)-propil $\sqrt{7}$ -metilamina.

30 Preparada análogamente al Ejemplo 40 a partir de

1 4,7 g de bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-propil $\sqrt{7}$ -etilamina y 3,05 g de bromuro de isopropilo.
Punto de fusión del clorhidrato: 204-206°C,
rendimiento: 0,12 g (2,2 % de la teoría).

5

Ejemplo 45.

Bis- $\sqrt{3}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-isoquinolein-4-espiro-
-ciclopropan-2-il)-propil $\sqrt{7}$ -metilamina.

10

Preparada análogamente al Ejemplo 40 a partir de
3,6 g de bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-propil $\sqrt{7}$ -metilamina y 3,3 g de 1,2-dibromoetano.

Punto de fusión del clorhidrato: 192-196°C,
rendimiento: 0,05 g (1,3 % de la teoría).

Ejemplo 46.

15

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino-
leil)-propil $\sqrt{7}$ -(3-fenil-propil)-amina.

20

2,56 g de clorhidrato de bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-
-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -amina fueron
calentados a 70°C en 100 ml de etanol y se añadieron en por-
ciones 1,8 g de 3-fenil-bromopropano y 0,96 g de hidróxido
de sodio, disueltos en 20 ml de agua. Después de 16 horas se
vertió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo y se puri-
ficó sobre gel de sílice (agente eluyente: cloroformo : eta-
nol = 19:1). El clorhidrato fue precipitado a partir de ace-
tato de etilo con ácido clorhídrico etéreo.

25

Punto de fusión del clorhidrato: 135°C,
rendimiento: 0,13 g (4,2% de la teoría).

Ejemplo 47.

30

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-acetamido-1,3-dioxo-2(1H)-
isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -metilamina.

3,25 g de triclorhidrato de bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-

1 -4,4-dimetil-7-amino-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil7-
-metilamina fueron suspendidos en 70 ml de anhídrido de áci-
do acético y agitados a la temperatura ambiente durante 2 ho-
5 ras. Se vertió sobre hielo, se alcalinizó con amoníaco, se ex-
trajo con cloroformo y se purificó por cromatografía en co-
lumna sobre gel de sílice (agente eluyente : cloroformo/mé-
tanol = 9:1). El clorhidrato es precipitado con ácido clor-
hídrico etéreo en etanol y es recristalizado en isopropanol.
10 Punto de fusión del clorhidrato: 175°C,
rendimiento: 1,8 g (54% de la teoría).

Ejemplo 48.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-amino-1,3-dioxo-2(1H)-iso-
quinoleil)-propil7-metilamina.

15 5,3 g de nitrato de bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dime-
til-7-nitro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil7-metilamonio
son disueltos en 100 ml de metanol, mezclados con 10 ml de
ácido clorhídrico metanólico y 0,6 g de paladio al 10% so-
bre carbón, y son reducidos a la temperatura ambiente con
20 hidrógeno de 5 atmósferas. El catalizador fue separado por
filtración, el disolvente fue eliminado y el residuo fue re-
cogido en agua. La solución fue extraída con cloruro de me-
tileno, alcalinizada con amoníaco y nuevamente extraída con
cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno fue con-
25 centrada, el residuo fue disuelto en etanol y se precipitó
el triclorhidrato con ácido clorhídrico etéreo.

Punto de fusión del triclorhidrato: 225°C,
rendimiento: 3,25 g (63% de la teoría).

Ejemplo 49.

30 Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-nitro-2(1H)-isoquinoleil)-
-propil7-metilamina.

1 5 g de fumarato de bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-
-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -metilamonio fueron
incorporados a -20 hasta -30°C en 50 ml de ácido nítrico fu-
5 mante y se continuó agitando a -25°C durante 40 minutos. La
solución fue vertida sobre hielo y el nitrato precipitado
fue filtrado con succión.

Punto de fusión del nitrato: 135°C,
rendimiento: 5,3 g (100% de la teoría).

Ejemplo 50.

10 Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-nitro-1,3-dioxo-2(1H)-iso-
quinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 49 a partir de
10 g de clorhidrato de bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-
-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -amina.

15 Punto de fusión del nitrato: 197°C,
rendimiento: 10,2 g (83% de la teoría).

Ejemplo 51.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-amino-1,3-dioxo-2(1H)-iso-
quinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -amina.

20 Preparada análogamente al Ejemplo 48 a partir de
nitrato de bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-nitro-1,3-dio-
xo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\sqrt{7}$ -amonio.

Punto de fusión del monoclóridrato: por encima de
300°C. (sinteriza a partir de 285°C),

25 rendimiento: 1 g (41% de la teoría). (monoclórid-
rato).

Ejemplo 52.

Bis- $\sqrt{3}$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino-
leil)-propil $\sqrt{7}$ -bencilamina.

30 Preparada análogamente al Ejemplo 46 a partir de

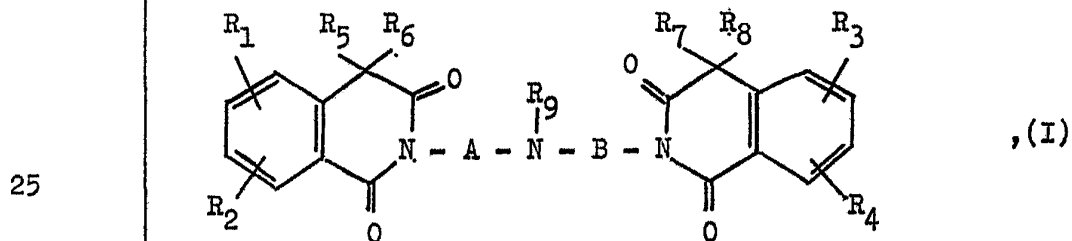
1 5,12 g de clorhidrato de bis- γ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-
 -dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil-amina y 1,75 g de bromuro
 de bencilo con etilato de sodio como base.

5 Punto de fusión: 108°C,
 rendimiento: 3,7 g (65% de la teoría).

10 REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva, que se pre-
 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
 Invención, en España, por VEINTE años, son los que se reco-
 gen en las reivindicaciones siguientes:

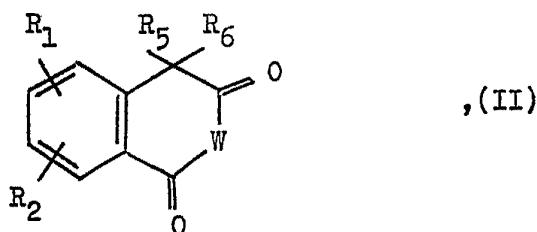
20 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
 homoftalimidias de la fórmula general



30 en la que A y B, que pueden ser iguales o diferentes, signi-
 fican grupos alcohileno con 2 a 4 átomos de carbono satura-
 dos de cadena recta, eventualmente sustituidos con un grupo
 metilo o fenilo; R₁, R₂, R₃ y R₄, que pueden ser iguales o

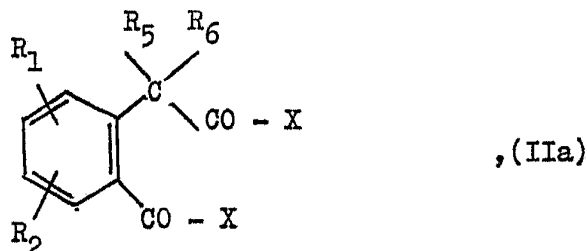
M/G

1 diferentes, significan átomos de hidrógeno, flúor, cloro o
 bromo, grupos hidroxilo, amino, nitro o acetilamino, grupos
 alcohilo, alcoxi o alcohilitio, pudiendo contener la porción
 5 alcohólica en cada caso 1 a 3 átomos de carbono; R_5 , R_6 , R_7
 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos
 de hidrógeno, radicales alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono,
 eventualmente sustituidos con un grupo fenilo o metoxi-
 fenilo, o R_5 juntamente con R_6 y/o R_7 juntamente con R_8 sig-
 nifican grupos alcohileno saturados de cadena recta con 2 a
 10 5 átomos de carbono; y R_9 significa un átomo de hidrógeno o
 un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono eventualmente
 sustituido con un grupo fenilo, así como de sus sales por
 adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgá-
 nicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar
 15 un derivado de ácido homoftálico de la fórmula general



20

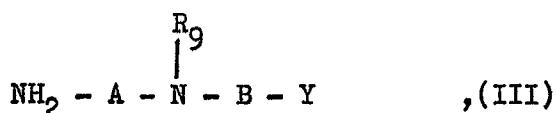
en la que R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se han definido inicialmen-
 te y W representa un átomo de oxígeno o un grupo imino, o
 25 un correspondiente derivado de ácido homoftálico de la fór-
 mula general



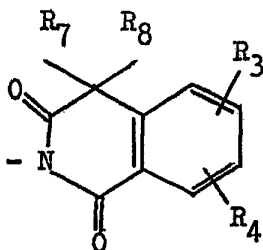
30

ME

1 en la que R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se han definido al comien
 zo y X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo
 o alcoxi, con una amina de la fórmula general



10 en la que A, B y R_9 son como se han definido inicialmente
 e Y representa el grupo amino o un radical de la fórmula
 general



20 en donde R_3 , R_4 , R_7 y R_8 son como se han definido inicial-
 mente; y en caso deseado se transforma un compuesto de la
 fórmula general I obtenido de acuerdo con el invento, en la
 que por lo menos uno de los radicales R_5 hasta R_9 represen-
 ta un átomo de hidrógeno o uno de los radicales R_1 hasta R_4
 representa un grupo hidroxilo, mediante alcoholación, en el
 correspondiente compuesto alcoholado de la fórmula general
 I, y/o se transforma un compuesto de la fórmula general I,
 25 obtenido de acuerdo con el invento, en la que por lo menos
 uno de los radicales R_1 hasta R_4 representa un átomo de
 hidrógeno, mediante nitración, en el correspondiente com-
 puesto nitrado de la fórmula general I, y, en caso deseado
 un compuesto nitrado obtenido de este modo se transforma
 30 por reducción en el correspondiente compuesto amínico y en

m/e

1 caso deseado, por subsiguiente acetilación, en el correspon-
diente compuesto acetilamínico de la fórmula general I, y/o
se transforma un compuesto obtenido según el invento de la
5 fórmula general I, a continuación, en sus sales por adición
de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o
inorgánicos.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disol-
vente.

10 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y
2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a tempe-
raturas entre 0 y 250°C, pero preferiblemente a temperaturas
entre 110 a 180°C.

15 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª,
2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a
la temperatura de ebullición del tolueno en el aparato sepa-
rador de agua.

20 5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
homoftalimidas.

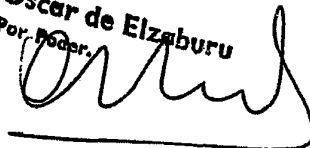
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de TREINTA Y SEIS hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29.DIC.1976

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder.



VAL.-

MGE