

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION

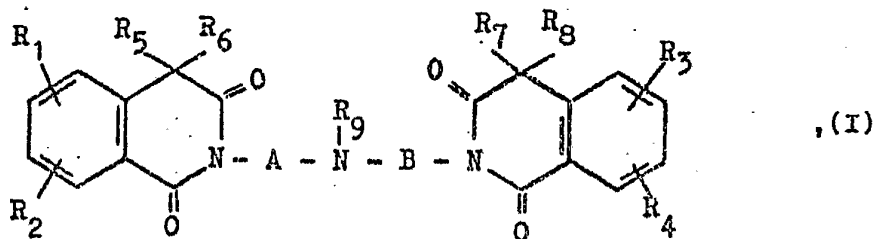
10	ES	11	NUMERO	16	A 1
		21	494.668		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			29 DIC. 1976		

P.- 64.543

Case S/669.
Div. I

30 PRIORIDADES:		
41 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 33 986.0	30-7-75	Rep. Fed. Al.
P 26 22 690.4	21-5-76	Rep. Fed. Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	Nº 449.765
54 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 Lillie y Prof. Dr. Rudolf Kadatz		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

Objeto de la presente solicitud son nuevas homoftalimidias de la fórmula general



en la que A y B, que pueden ser iguales o diferentes, significan grupos alcohileno con 2 a 4 átomos de carbono saturados, de cadena recta, eventualmente sustituidos con un grupo metilo o fenilo;

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, grupos hidroxilo, amino, nitro o acetilamino, grupos alcohilo, alcoxi o alcohilitio, pudiendo contener la porción 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 metoxifenilo; ó R_5 , juntamente con R_6 y/o R_7 juntamente con R_8 significan grupos alcohileno saturados de cadena recta con 2 a 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, y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, así como modos de procedimiento para su preparación.

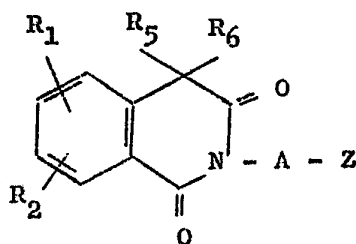
Para los significados arriba mencionados

1 con ocasión de la definición de los radicales R_1 hasta
 R_9 , A y B, entran en consideración para R_1 y/o R_3 especial-
mente los significados de un átomo de hidrógeno o de un
grupo metoxi, para R_2 y/o R_4 los significados de un átomo
5 de hidrógeno, flúor o bromo, de un grupo metoxi, etoxi,
isopropoxi, metilo, metiltio, nitro, amino o acetilamino,
para R_5 , R_6 , R_7 y/o R_8 los significados de un átomo de hi-
drógeno, de un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo,
butilo, bencilo, para-metoxi-bencilo o fenilpropilo, para
10 R_5 juntamente con R_6 o para R_7 juntamente con R_8 los signi-
ficados 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 butile-
no, y para R_9 los significados de un átomo de hidrógeno,
15 de un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
n-hexilo, bencilo, feniletilo o fenilpropilo.

Los compuestos de la fórmula general I y sus
sales por adición de ácido tienen valiosas propiedades far-
macológicas, especialmente un efecto antiarrítmico.

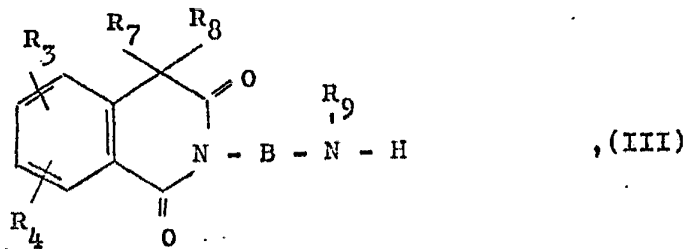
20 Los nuevos compuestos de la fórmula general
I antedicha pueden ser preparados según el invento de acuer-
do con el siguiente procedimiento:

Reacción de una isoquinolein-diona de la
fórmula general



30

1 en la que R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y A son como se han definido inicialmente y Z significa un grupo intercambiable de modo nucleófilo tal como un átomo de halógeno, con una homoftalimida de la fórmula general



10 en la que R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 y B son como se han definido al comienzo.

La reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente tal como metanol, éter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilenglicol o benceno y, dependiendo de la capacidad para reaccionar del radical

15 que ha de ser intercambiado, a temperaturas entre -50 y 250°C, pero preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. En este caso puede ser ventajosa la presencia de un agente fijador de ácidos, tal como por

20 ejemplo un alcoholato, un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino o una base orgánica terciaria tal como piridina.

Si de acuerdo con el invento se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que por lo menos

25 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 hidroxilo, éste puede ser transformado mediante alcoholación en el compuesto alcoholado correspondiente de la fórmula general I, y/o si se obtiene un compuesto de la fórmula

30 la general I, en la que por lo menos uno de los radicales

1 R_1 hasta R_4 representa un átomo de hidrógeno, éste puede
ser transformado mediante nitración en el correspondiente
compuesto nitrado de la fórmula general I, que a su vez
puede ser transformado por reducción en el correspondiente
5 compuesto amínico y por subsiguiente acetilación en el co-
rrespondiente compuesto acetilamínico de la fórmula gene-
ral I.

La posterior alcoholación se lleva a cabo
convenientemente con un halogenuro de alcoholo correspon-
10 diente o con un sulfato de dialcoholo, preferiblemente en
un disolvente tal como etanol, dimetilformamida, dimetil-
sulfóxido o hexametil-triamida de ácido fosfórico, prefe-
riblemente en presencia de una base tal como carbonato de
potasio, hidróxido de sodio, etilato de sodio o butilato
15 terciario de potasio a temperaturas entre 20 y 200°C, pe-
ro 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, R_9 significa un átomo de hidrógeno, este
compuesto puede ser sometido a metilación también por reac-
20 ción con formaldehído/ácido fórmico, convenientemente a la
temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

Además, los compuestos de la fórmula general
I obtenidos de acuerdo con el invento pueden ser transforma-
dos en caso deseado a continuación, con ácidos orgánicos o
25 inorgánicos, en sus sales por adición de ácido fisiológica-
mente compatibles. En calidad de ácidos se han manifestado
como apropiados por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido brom-
hídrico, ácido sulfúrico, ácido láctico, ácido cítrico, áci-
do tartárico, ácido maleico o ácido fumárico.

30 Los compuestos utilizados como sustancias de

1 partida se obtienen de acuerdo con procedimientos conoci-
dos en la bibliografía o que están descritos en los ejem-
plos.

5 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 farma-
cológicas; especialmente un efecto antiarrítmico.

Por ejemplo, las sustancias:

- 10 A = Bis- \int_3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo -2(1H)-iso
quinoleil)-propil \int_7 -metilamina,
- B = Bis- \int_3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo -2(1H)-iso
quinoleil)-propil \int_7 -amina,
- C = Bis- \int_3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo -2(1H)-iso
quinoleil)-propil \int_7 -etilamina,
- 15 D = \int_2 -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo -2(1H)-
-isoquinoleil)-etil \int_7 - \int_3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-
-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int_7 -metilamina,
- E = \int_2 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui-
noleil)-etil \int_7 - \int_3 -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-
20 dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int_7 -metilamina,
- F = Bis- \int_2 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-iso
quinoleil)-etil \int_7 -metilamina,
- G = \int_2 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino
leil)-etil \int_7 - \int_3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
25 -isoquinoleil)-propil \int_7 -amina,
- H = \int_3 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino
leil)-propil \int_7 - \int_4 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2
(1H)-isoquinoleil)-butil \int_7 -amina
- I = Bis- \int_2 -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui
30 noleil)-etil \int_7 -amina, y

1 J = \int 2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino-
leil)-etil \int 4-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-
-isoquinoleil)-butil \int -amina,

5 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 aisla-
da.

Método:

10

Cobayas de ambos sexos fueron aturdidos con un golpe 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
15 largo del anulo fibroso se separan las aurículas de los ventrículos y luego se utiliza sólo la aurícula izquierda. Se efectuó excitación con un estimulador Grass, S4G, 12 voltios, 1 milisegundo de duración, impulsos rectangulares. Las aurículas se encontraban en solución de Tyrode calien-
20 te a 37°C (por 1136,8 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
25 se efectuó isométricamente a través de una tira de medición de dilatación mediante un polígrafo de Grass P5. El número de las contracciones fue recontado y comparado con la frecuencia indicada en el aparato de excitación.

30 En primer término se ensayaron todas las frecuencias desde 1 Hz hasta la "frecuencia de sucesión

1 máxima" (el aumento en cada caso después de 10 segundos en
1 Hz cada vez). A partir de tres "muestras previas" se de-
terminó el valor testigo para la frecuencia de sucesión má-
xima" por determinación del valor promedio. Entre los ci-
5 cios individuales de excitación se intercaló en cada caso
un "intervalo de descanso" de 5 minutos, durante el cual
se excitó con 0,5 Hz.

Después de haberse determinado el valor tes-
tigo la sustancia de ensayo fue añadida a la solución de
10 Tyrode y se mantuvo la excitación con 0,5 Hz. Durante los
primeros 5 minutos se observó el efecto inótrupo de la sus-
tancia. Cinco y diez minutos después de adición de sustan-
cia se llevó a cabo cada vez un ciclo de excitación. El va-
lor promedio de los dos resultados (valor para 5 minutos y
15 valor para 10 minutos) fue designado como frecuencia máxi-
ma de sucesión después de administración de sustancia. En
primer término se administraron en cada caso las dosis pe-
queñas, después de determinación de la frecuencia máxima
de sucesión se completó luego acumulativamente hasta la do-
20 sis inmediatamente mayor y se determinó la frecuencia máxi-
ma de sucesión para esta dosis.

Principio

La denominada "frecuencia máxima de sucesión"
25 es determinado por estimulación del corazón con frecuencia
de excitación creciente. Cuando el intervalo entre dos es-
tímulos sucesivos se hace más corto, con una determinada
frecuencia de excitación cada segunda excitación caerá en
el período refractario de la acción cardíaca precedente y
30 por lo tanto no será contestada con una contracción. Por

1 consiguiente, la "frecuencia máxima de sucesión" es una
medida del período refractario efectivo. Sustancias que
disminuyen la "frecuencia máxima de sucesión" prolongan
por consiguiente el período refractario efectivo.

5 Se determinó gráficamente la concentración
que disminuye la frecuencia máxima de sucesión hasta 50%
de los valores testigo:

10

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

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

Realización

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

30 Inmediatamente después de terminar la respi-

1 ración jadeante el animal es retirado del recipiente, se
deja libre rápidamente el corazón y se observan las accione
nes cardíacas. En un espacio de tiempo de observación de
5 les fibrilación ventricular, o ésta puede ser inducida to-
cando el corazón con una pincita.

Mediante tratamiento previo con agentes an-
tiarrítmicos se puede disminuir en función de la dosis la
velocidad de fibrilación. A partir de curvas de dosis y
10 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) 7.

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

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 fibrila-
ción ventricular.

20

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

25

30

3. Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de las sustancias a in vestigar 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)).

Sustancia	DL_{50}
B	123 mg/kg p.o.
I	15,0 mg/kg i.v.
	315 mg/kg p.o.
J	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

1 2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil-
etil)-3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui-
noleil)-propil-metilamina.

5 2,7 g (0,01 moles) de 4,4-dimetil-2-(3-clo-
ropropil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-diona-1,3, 2,8 g
(0,01 moles) de clorhidrato de 4,4-dimetil-2-(2-metil-ami-
no-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-diona-1,3 y 2,24 g
(0,02 moles) de butilato terciario de potasio son calenta-
dos a 160°C durante 5 horas en 30 ml de glicol. Después
10 del enfriamiento se mezcla con agua y se extrae varias ve-
ces por agitación con cloroformo. Las fases orgánicas son
secadas, concentradas y purificadas por cromatografía en
columna sobre gel de sílice. Las fracciones concentradas
son disueltas en un poco de acetona, mezcladas con una so-
15 lución de 1 g de ácido fumárico en 200 ml de acetona, con-
centradas a un volumen de aproximadamente 20 ml y precipi-
tadas con éter.

Rendimiento: 2,2 g (37,2% de la teoría),
punto de fusión: 150-151°C.

20 Ejemplo 2.

2-(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-iso-
quinoleil)-etil)-3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-
-2(1H)-isoquinoleil)-propil-metilamina.

Preparada análogamente al Ejemplo 1 a par-
25 tir de 2,7 g (0,01 moles) de 4,4-dimetil-2-(3-cloropropil)-
-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-diona-1,3, 3,1 g (0,01 mo-
les) de clorhidrato de 4,4-dimetil-7-metoxi-2-(2-metilamino-
-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-diona-1,3 y 2,24 g
(0,02 moles) de butilato terciario de potasio en 30 ml de
30 glicol.

1 Rendimiento: 1,5 g (24,1 % de la teoría),
punto de fusión 103-105°C (con descomposi-
ción).

5 Ejemplo 3.

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

10 Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de 3 g (0,01 moles) de 4,4-dimetil-7-metoxi-2-(3-cloropropil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-1,3, 3,1 g (0,01 moles) de clorhidrato de 4,4-dimetil-7-metoxi-2-(metilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-1,3 y 2,24 g (0,02 moles) de butilato terciario de potasio en
15 30 ml de glicol.

Rendimiento: 1,1 g (16,9% de la teoría), punto de fusión: 142-143°C.

Ejemplo 4.

20 \int 2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil \int - \int 3-(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int -metilamina.

25 Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de 3 g (0,01 moles) de 4,4-dimetil-7-metoxi-2-(3-cloropropil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-1,3, 2,8 g (0,01 moles) de 4,4-dimetil-2-(2-metil-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleín-diona-1,3 y 2,24 g (0,02 moles) de butilato terciario de potasio en 30 ml de glicol.

30 Rendimiento: 0,7 g (9,5 % de la teoría),

1 punto de fusión: 158°C.

Análogamente a los ejemplos 1 a 4 se prepararon los siguientes compuestos:

5 \int 2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-etil \int - \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-iso
quinoleil)-propil \int -(2-feniletil)-amina

Aceite incoloro

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

Encontrado: 74,10 7,06 7,41

10 Bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino
leil)-propil \int -bencilamina

Punto de fusión: 108°C

Bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino
leil)-propil \int -metilamina.

15 Punto de fusión: 156 - 158°C

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

Punto de fusión del clorhidrato: 170-172°C

20 Bis- \int 2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino
leil)-propil \int -etilamina.

Punto de fusión del fumarato: 141-142°C.

\int 2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
etil \int - \int 3-(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)
-isoquinoleil)-propil \int -metilamina

25 Punto de fusión: 158°C

Bis- \int 2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino
leil)-etil \int -metilamina.

Punto de fusión: 106-107°C.

30 \int 2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-etil \int - \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui

1 noleil)-propil-7-amina.

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

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

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

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

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

10 ∮²-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
-etil-7-∮⁴-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui
noleil)-butil-7-amina.

Punto de fusión del fumarato: 181-182°C

15 Ejemplo 5.

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

20 5,8 g de fumarato de ∮²-(3,4-dihidro-4,4-
-dimetil-1,3-dioxo-(1H)-isoquinoleil)-etil-7-∮³-(3,4-dih
dro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil-7-amo
nio fueron disueltos en 100 ml de dimetilformamida, mezcla-
dos 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
25 4 horas. Tras separar por evaporación la dimetilformamida,
se mezcló con agua, se extrajo con cloroformo y se purifi-
có sobre gel de sílice (agente eluyente cloroformo/acetona
19:1). En este caso la sustancia resulta en forma de aceite
incoloro.

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

1	Calculado:	C 74,31	H 6,95	N 7,43
	Encontrado:	74,10	7,06	7,41

Ejemplo 6.

5 Bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dietil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int -metilamina.

2,35 g de clorhidrato de bis- \int 3-(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int -metilamina y
 10 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
 15 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.

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

Ejemplo 7.

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

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

1 a una 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 reflujo durante 0,5 horas, se añadió la misma porción de yoduro de etilo y se calentó nuevamente durante 0,5 horas.

5 El producto 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.

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

Ejemplo 8

Bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int -n-hexil-amina.

15 Preparada análogamente al Ejemplo 5 a partir de 2,6 g de bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int -amina y 1 g de bromuro de n-hexilo.

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

Ejemplo 9

25 Bis- \int 3-(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-isoquinolein-4-espiro-ciclohexán-2-il)-propil \int -metilamina.

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

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

Ejemplo 10

Bis- \int 3-(3,4-dihidro-4-isopropil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int -metilamina.

Preparada análogamente al Ejemplo 6 a partir de 4,7 g de bis- \int 3-(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int -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).

Ejemplo 11

Bis- \int 3-(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-isoquinolein-4-espirociclopropan-2-il)-propil \int -metilamina.

Preparada análogamente al Ejemplo 6 a partir de 3,6 g de bis- \int 3-(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int -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 12

Bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil-propil \int -(3-fenil-propil)-amina.

2,56 g de clorhidrato de bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int -amina fueron calentados a 70°C en 100 ml de etanol y se añadieron en porciones 1,8 g de 3-fenil-bromopropano y 0,96 g de hidróxido de sodio, disueltos en 20 ml de agua. Después de

1 16 horas se vertió sobre agua, se extrajo con acetato de
etilo y se purificó sobre gel de sílice (agente eluyente:
cloroformo : etanol = 19:1). El clorhidrato fue precipita-
do a partir de acetato de etilo con ácido clorhídrico eté-
5 reo.

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

Ejemplo 13

10 Bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-acetamino-1,3-dioxo-
-2(1H)-isoquinoleil)-propil \int -metilamina.

3,25 g de triclorhidrato de bis- \int 3-(3,4-
-dihidro-4,4-dimetil-7-amino-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-
15 -propil \int -metilamina fueron suspendidos en 70 ml de anhí-
drido de ácido acético y agitados a la temperatura ambien-
te durante 2 horas. Se vertió sobre hielo, se alcalinizó
con amoníaco, se extrajo con cloroformo y se purificó por
cromatografía en columna sobre gel de sílice (agente elu-
20 yente: cloroformo/metanol = 9:1). El clorhidrato es preci-
pitado con ácido clorhídrico etéreo en etanol y es recrista-
lizado en isopropanol.

Punto de fusión del clorhidrato: 175°C,
rendimiento: 1,8 g (54% de la teoría).

25

Ejemplo 14

Bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-amino-1,3-dioxo-2(1H)-
-isoquinoleil)-propil \int -metilamina.

30

5,3 g de nitrato de bis- \int 3-(3,4-dihidro-

1 -4,4-dimetil-7-nitro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil-7-metilamonio son disueltos en 100 ml de metanol, mezclados con 10 ml de ácido clorhídrico metanólico y 0,6 g de paladio al 10% sobre carbón, y son reducidos a la temperatura ambiente con hidrógeno de 5 atmósferas. El catalizador fue separado por filtración, el disolvente fue eliminado y el residuo fue recogido en agua. La solución fue extraída con cloruro de metileno, alcalinizada con amoníaco y nuevamente extraída con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno fue concentrada, 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 15

Bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-nitro-2(1H)-isoquinoleil)-propil-7-metilamina.

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

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

Ejemplo 16

30 Bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-nitro-1,3-dioxo-2(1H)-

1 -isoquinoleil)-propil_7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 15 a partir de 10 g de clorhidrato de bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil_7-amina.

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

Ejemplo 17

10 Bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-amino-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil_7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 14 a partir de nitrato de bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-nitro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil_7-amonio.

Punto de fusión del monoclорhidrato: por encima de 300°C (sinteriza a partir de 285°C),
rendimiento: 1 g (41% de la teoría). (monoclорhidrato).

20 Ejemplo 18

Dis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil_7-bencilamina.

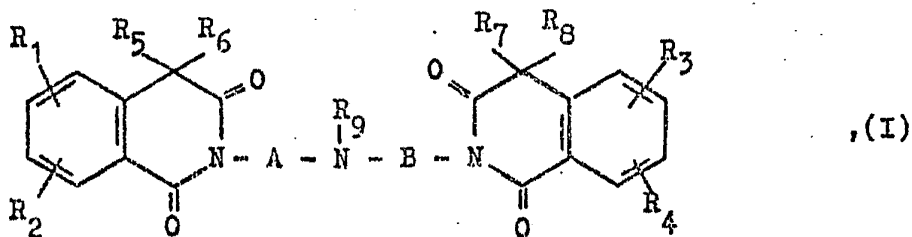
25 Preparada análogamente al Ejemplo 12 a partir de 5,12 g de clorhidrato de bis- \int 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil_7-amina y 1,75 g de bromuro de bencilo con etilato de sodio como base.

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

REIVINDICACIONES

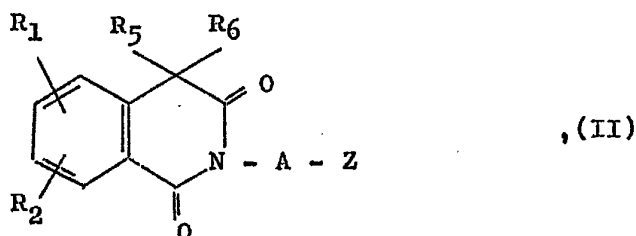
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



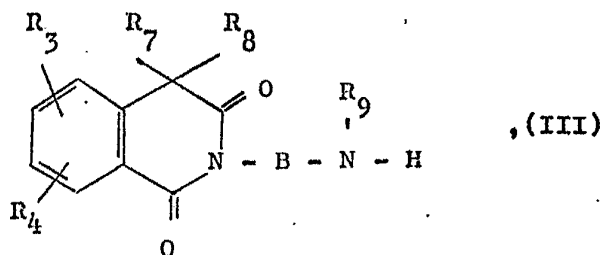
en la que A y B, que pueden ser iguales o diferentes, significan grupos alcohileno con 2 a 4 átomos de carbono saturados de cadena recta, eventualmente sustituidos con un grupo metilo o fenilo; R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, grupos hidroxilo, amino, nitro o acetilamino, grupos alcohilo, alcoxi o alcohilitio, pudiendo contener la porción 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 metoxifenilo, o R_5 juntamente con R_6 y/o R_7 juntamente con R_8 significan grupos alcohileno saturados de cadena recta con 2 a 5 átomos de carbono; y R_9 significa un

1 átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de
 carbono eventualmente sustituido con un grupo fenilo, así
 como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente com
 patibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado
 5 porque se hace reaccionar una isoquinolein-diona de la fórm
 mula general



en la que R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y A son como se han definido ini-
 cialmente y Z significa un grupo intercambiable de modo nu-
 cleófilo tal como un átomo de halógeno, con una homoftali-
 mida de la fórmula general

15



en la que R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 y B son como se han definido
 inicialmente; y en caso deseado se transforma un compuesto
 de la fórmula general I obtenido de acuerdo con el invento,
 25 en la que por lo menos uno de los radicales R_5 hasta R_9 re
 presenta un átomo de hidrógeno o uno de los radicales R_1 has
 ta R_4 representa un grupo hidroxilo, mediante alcoholación,
 en el correspondiente compuesto alcoholado de la fórmula ge
 30 neral I, y/o se transforma un compuesto de la fórmula gene-

1 ral I, 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 correspondien
te compuesto nitrado de la fórmula general I, y, en caso
5 deseado un compuesto nitrado obtenido de este modo se trans
forma por reducción en el correspondiente compuesto amíni
co y en caso deseado, por subsiguiente acetilación, en el
correspondiente compuesto acetilamínico de la fórmula gene
ral I, y/o se transforma un compuesto obtenido según el in
10 vento de la fórmula general I, a continuación, en sus sa
les por adición de ácido fisiológicamente compatibles con
ácidos orgánicos o inorgánicos.

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

3^a.- Procedimiento según las reivindicacio
nes 1^a y 2^a, caracterizado porque la reacción se lleva a
cabo a temperaturas entre -50 y 250°C , pero preferiblemen
te a la temperatura de ebullición del disolvente utiliza
do.
20

4^a.- Procedimiento según las reivindicacio
nes 1^a, 2^a y 3^a, caracterizado porque la reacción se lleva
a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

5^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
25 NUEVAS HOMOFTALIMIDAS.

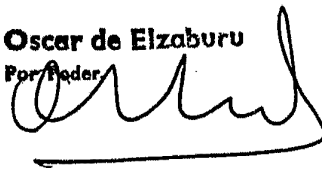
Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y con los fines que se han especificado.

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

5 Madrid, 29.DIC.1976

P.A.

10 **Oscar de Elzaburu**
Por Poder



15

20

25

30

JMN/.