

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	454.669	
	29.12.76	

P.- 64.544

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES:	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMERO		
P 26 22 690.4	21.5.76	Rep.Fed.A1.

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	207D/AG1K	449.765

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

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

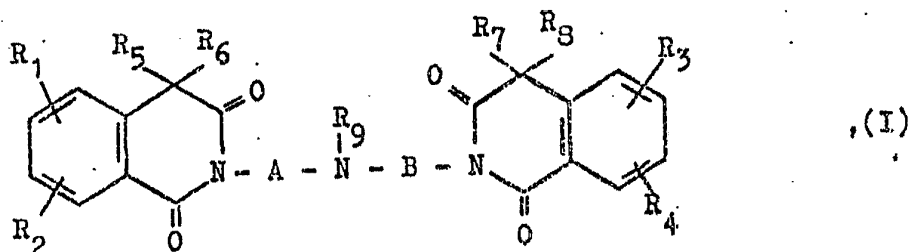
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-7950 Biberach an der Riss, República Federal Alemana

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

⑦③ TITULAR (ES)

⑦④ REPRESENTANTE
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

Objeto de la presente solicitud son nuevas homofalimidas 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.

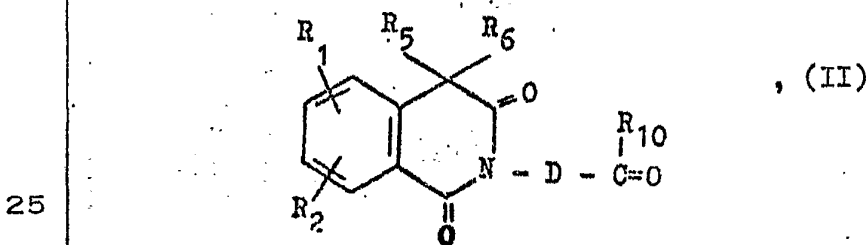
Para los significados arriba mencionados con ocasión de la definición de los radicales  $R_1$  hasta  $R_9$ , A y B, entran en consideración para  $R_1$  y/o  $R_3$  especialmente los -

1 significados de un átomo de hidrógeno o de un grupo metoxi,  
 para  $R_2$  y/o  $R_4$  los significados de un átomo de hidrógeno,  
 flúor o bromo, de un grupo metoxi, etoxi, isopropoxi, meti  
 5 y/o  $R_8$  los significados de un átomo de hidrógeno, de un gru  
 po metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, bencilo, pa  
 ra-metoxi-bencilo o fenilpropilo, para  $R_5$  juntamente con -  
 $R_6$  o para  $R_7$  juntamente con  $R_8$  los significados de un gru  
 10 cados 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, bencilo, fenil  
 etilo o fenilpropilo.

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

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

Reacción de un compuesto carbonílico de la fórmula general



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son como se han definido inicial  
 mente;

30 D significa un grupo alcoholeno con 1 a 3 átomos  
 de carbono saturado, de cadena recta, eventualmente susti-

1 tuído con un grupo metilo; y

$R_{10}$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o fenilo, con una amina de la fórmula general

5

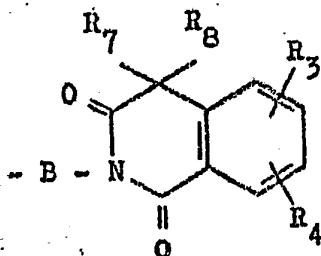


en la que

$R_9$  es como se ha definido al comienzo y

E representa un átomo de hidrógeno o un grupo de

10 la fórmula general



15

en donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y B son como se han definido al comienzo, en presencia de un agente reductor.

20 La reacción, incluida la reducción, se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como metanol, metanol/amoniaco, etanol, acetato de etilo o dioxano a temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 40 y 80°C. La reducción se efectúa en este caso convenientemente con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo con hidrógeno en presencia de paladio/carbón a una presión de hidrógeno de 5 atmósferas, o con un hidruro metálico complejo tal como borohidruro de sodio.

25

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

1 de los radicales  $R_5$  hasta  $R_9$  representa un átomo de hidróge  
no o uno de los radicales  $R_1$  hasta  $R_4$  representa un grupo  
hidroxi, éste puede ser transformado mediante alcoholación  
en el compuesto alcoholado correspondiente de la fórmula -  
5 general I, y/o si se obtiene un compuesto de la fórmula ge-  
neral I, en la que por lo menos uno de los radicales  $R_1$  has  
ta  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, éste puede ser - -  
transformado mediante nitración en el correspondiente com-  
puesto nitrado de la fórmula general I, que a su vez puede  
10 ser transformado por reducción en el correspondiente com-  
puesto amínico y por subsiguiente acetilación en el corres-  
pondiente compuesto acetilamínico de la fórmula general I.

La posterior alcoholación se lleva a cabo conve-  
nientemente con un halogenuro de alcoholo correspondiente  
15 o con un sulfato de dialcoholo, preferiblemente en un disol-  
vente tal como etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido  
o hexametil-triamida de ácido fosfórico, preferiblemente en  
presencia de una base tal como carbonato de potasio, hidró-  
xido de sodio, etilato de sodio o butilato terciario de po-  
20 tasio 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,  
 $R_9$  significa un átomo de hidrógeno, este compuesto puede -  
ser sometido a metilación también por reacción con formalde-  
25 hido/ácido fórmico, convenientemente a la temperatura de -  
ebullición de la mezcla de reacción.

Además, los compuestos de la fórmula general I ob-  
tenidos de acuerdo con el invento pueden ser transformados  
en caso deseado a continuación, con ácidos orgánicos o inor-  
30 gánicos, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente

1 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.

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

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, especialmente un efecto antiarrítmico.

Por ejemplo, las sustancias:

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

15 B = Bis- $\int$  3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\int$ -amina,

C = Bis- $\int$  3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\int$ -etilamina,

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

E =  $\int$  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 F = Bis- $\int$  2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil $\int$ -metilamina,

G =  $\int$  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)-isoquinoleil)-propil $\int$ -amina,

30 H =  $\int$  3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil $\int$ -metilamina,

1 leil)-propil  $\gamma$ - $\gamma$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-  
-isoquinoleil)-butil  $\gamma$ -amina,

I = Bis- $\gamma$ -(2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui-  
noleil)-etil  $\gamma$ -amina, y

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

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

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

Método:

Cobayas de ambos sexos fueron aturdidos con un -  
golpe en la nuca. Después de haber abierto el tórax, se re-  
15 tiró rápidamente el corazón y se colocó en una solución de  
Tyrode (a 37°C) y allí continuó siendo tratado. A lo largo  
del anulo fibroso se separan las aurículas de los ventrícu-  
los y luego se utiliza sólo la aurícula izquierda. Se efec-  
tuó excitación con un estimulador Grass, S4G, 12 voltios,  
20 1 milisegundo de duración, impulsos rectangulares. Las aurí-  
culas se encontraban en solución de Tyrode caliente a 37°C  
(por 1136,8 milivales de NaCl, 2,68 milivales de KCl, 0,2625  
milivales de MgCl<sub>2</sub>, 0,417 milivales de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 11,9 miliva-  
les de NaHCO<sub>3</sub>, 1,8 milivales de CaCl<sub>2</sub>, 3 g de glucosa), que  
25 fue atravesada por borboteo durante todo el ensayo con -  
O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> (98% / 2 %). El registro del mecanograma se efectuó  
isométricamente a través de una tira de medición de dilata-  
ción mediante un polígrafo de Grass P5. El número de las  
contracciones fue recontado y comparado con la frecuencia  
30 indicada en el aparato de excitación.

1 En primer término se ensayaron todas las frecuencias desde 1 Hz hasta la "frecuencia de sucesión máxima" -  
(el aumento en cada caso después de 10 segundos en 1 Hz cada vez). A partir de tres "muestras previas" se determinó  
5 el valor testigo para la "frecuencia de sucesión máxima" por determinación del valor promedio. Entre los ciclos individuales de excitación se intercaló en cada caso un "intervalo de descanso" de 5 minutos, durante el cual se excitó con 0,5 Hz.

10 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. Cinco y diez minutos después de adición de sustancia se lle  
15 vó a cabo cada vez un ciclo de excitación. El valor promedio de los dos resultados (valor para 5 minutos y valor para 10 minutos) fue designado como frecuencia máxima de sucesión después de administración de sustancia. En primer  
20 término se administraron en cada caso las dosis pequeñas, después de determinación de la frecuencia máxima de sucesión se completó luego acumulativamente hasta la dosis inmediatamente mayor y se determinó la frecuencia máxima de sucesión para esta dosis.

#### Principio

25 La denominada "frecuencia máxima de sucesión" es determinada por estimulación del corazón con frecuencia de excitación creciente. Cuando el intervalo entre dos estímulos sucesivos se hace más corto, con una determinada frecuencia de excitación cada segunda excitación caerá en el  
30 período refractario de la acción cardíaca precedente y por

1 lo tanto no será contestada con una contracción. Por consi-  
 guiente, la "frecuencia máxima de sucesión" es una medida  
 del período refractario efectivo. Sustancias que disminu-  
 5 yen la "frecuencia máxima de sucesión" prolongan por consi-  
 guiente el período refractario efectivo.

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

10	Sustancia	CE <sub>50</sub> en ug/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

Si se introduce un ratón en un recipiente de vi-  
 25 drio saturado con cloroformo, este ratón es narcotizado des-  
 pués de aproximadamente 40 segundos, cesa la respiración y.  
 después de 20 segundos más se inicia una respiración jadean-  
 te.

Inmediatamente después de terminar la respiración  
 30 jadeante el animal es retirado del recipiente, se deja li-

1 bre rápidamente el corazón y se observan las acciones car-  
 diacas. En un espacio de tiempo de observación de 1 minuto  
 aparece espontáneamente en casi todos los animales fibrila-  
 ción ventricular, o ésta puede ser inducida tocando el co-  
 5 razón con una pincita.

Mediante tratamiento previo con agentes antiarrít-  
 micos se puede disminuir en función de la dosis la veloci-  
 dad de fibrilación. A partir de curvas de dosis y efecto  
 se calcularon la  $DE_{50}$  y las desviaciones típicas  $\sqrt{\text{MILLER}}$ ,  
 10 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 grupos de 10  
 animales.

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

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

1 3. Toxicidad aguda

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<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub>
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

2-[(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil]-4-[(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino

1 leil)-butil 7-amina.

a) 4,4-dimetil-2-(4-aminobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-1,3-diona.

2,56 g (de 4,4-dimetil-2-(3-ciano-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-1,3-diona (preparada a partir de 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-1,3-diona y nitrilo de ácido 4-cloro-butírico) fueron disueltos en 50 ml de amoníaco metanólico y reducidos en presencia de 1 g de níquel Raney durante 2 horas a 50°C y 5 atmósferas de presión. Se diluyó con agua, se acidificó y se extrajo con cloroformo. La fase acuosa fue alcalinizada, extraída con cloroformo, y la fase en cloroformo fue concentrada por evaporación. El residuo fué tratado posteriormente sin purificación adicional.

15 b) 2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil-4-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-butil 7-amina.

1,5 g de 4,4-dimetil-2-(4-aminobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-1,3-diona y 1,35 g de 3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil-7-acetaldehído (punto de fusión: 81-82°C, preparado a partir de 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-1,3-diona y cloroacetaldehído-dietilacetal con subsiguiente saponificación ácida) fueron disueltos en 100 ml de etanol e hidrogenados en presencia de 0,3 g de paladio al 10% sobre carbón durante 10 horas a 50°C y 5 atmósferas. El producto fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (agente eluyente cloroformo/acetona 19:1) y transformado en el fumarato.

Punto de fusión del fumarato: 181-182°C,

rendimiento: 1,4 g (41% de la teoría).

Ejemplo 2

Bis- $\Delta^4$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-2-butyl 7-amina.

5,2 g de metil- $\Delta^2$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil 7-cetona fueron hidrogenados durante 5 horas a 70°C y 5 atmósferas de presión con 100 ml de metanol y 5 ml de amoníaco metanólico en presencia de paladio sobre carbón. El producto fue purificado sobre gel de sílice (agente eluyente: primero cloroformo, luego cantidades crecientes de acetona hasta la proporción cloroformo/acetona 19:1) y el fumarato fue precipitado a partir de acetona.

Punto de fusión del fumarato: 188-189°C,  
rendimiento: 1,1 g (18% de la teoría).

Ejemplo 3

$\Delta^2$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-1-fenil-etil 7- $\Delta^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil 7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 1b a partir de 0,7 g de 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-2-(2-amino-2-fenil-etil)-isoquinolein-diona-1,3 y 0,6 g de 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propionaldehído.

El producto resulta en forma de aceite incoloro.

Rendimiento: 0,3 g (22% de la teoría).

Calculado: C 73,71 H 6,55 N 7,82

Encontrado: 72,90 6,94 7,61

Análogamente a los ejemplos 1 a 3 se prepararon los siguientes compuestos:

$\Delta^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-metiltio-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil 7- $\Delta^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-

1 -2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-amina.

Punto de fusión del clorhidrato: 116°C

Bis- $\angle^3$ -(3,4-dihidro-4-metil-4-n-butyl-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-amina.

5 Punto de fusión del fumarato: 141-143°C.

Bis- $\angle^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-metilamina.

Punto de fusión 156-158°C.

10 Bis- $\angle^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-amina.

Punto de fusión del clorhidrato: 170-172°C.

Bis- $\angle^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-etilamina.

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

15  $\angle^2$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil\_7- $\angle^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-metilamina.

Punto de fusión 103-105°C.

20  $\angle^2$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil\_7- $\angle^3$ -(3,4-dihidro-7-metoxi-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-metilamina.

Punto de fusión: 158°C.

Bis- $\angle^2$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil\_7-metilamina.

25 Punto de fusión: 106-107°C.

$\angle^2$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil\_7- $\angle^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-amina.

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

30  $\angle^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-

1 -propil\_7- $\gamma$ -4-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-butil\_7-amina.

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

5 Bis- $\gamma$ -2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil\_7-amina..

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

#### Ejemplo 4

10  $\gamma$ -2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-etil\_7- $\gamma$ -3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-(2-feniletíl)-amina.

5,8 g de fumarato de  $\gamma$ -2-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-(1H)-isoquinoleil)-etil\_7- $\gamma$ -3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-amonio fueron disueltos en 100 ml de dimetilformamida, mezclados con  
15 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 separar por evaporación la dimetilformamida, se mezcló con agua, se extrajo con cloroformo.

#### Ejemplo 5

20 Bis- $\gamma$ -3-(3,4-dihidro-4,4-dietil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-metilamina.

2,35 g de clorhidrato de bis- $\gamma$ -3-(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil\_7-metilamina y 5,42 g de yoduro de etilo fueron calentados a reflujo en 100 ml de  
25 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  
30 gel de sílice (agente eluyente: cloroformo/etanol 19:1) el

1 clorhidrato fué precipitado en acetona con ácido clorhídri  
co etéreo.

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

Ejemplo 6

$\Delta^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-etoxi-1,3-dioxo-2(1H)-isoqui  
noleil)-propil-7- $\Delta^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2  
(1H)-isoquinoleil)-propil-7-metilamina.

10 1,3 g de  $\Delta^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-hidroxi-  
-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil-7- $\Delta^3$ -(3,4-dihidro-  
-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil-7-metila  
mina fueron disueltos en 10 ml de etanol absoluto, añadidos  
a una solución de 0,06 g de sodio en 10 ml de etanol abso-  
15 luto 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.  
El producto fué purificado sobre una columna de gel de síli-  
ce (agente eluyente cloroformo/etanol 25:1) y el clorhidra-  
20 to fue precipitado a partir de acetona con ácido clorhí-  
drico etéreo.

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

Ejemplo 7

25 Bis- $\Delta^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquino  
leil)-propil-7-n-hexil-amina.

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

30 Punto de fusión del fumarato: 137-138°C,

1 rendimiento: 1,7 g (50% de la teoría).

Ejemplo 8

Bis- $\gamma$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-isoquinolein-4-espiro  
-ciclohexan-2-il)-propil  $\gamma$ -metilamina.

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

Punto de fusión del clorhidrato: 183-185°C,

rendimiento: 0,12 g (2,6% de la teoría).

10 Ejemplo 9

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

15 Preparada análogamente al Ejemplo 5 a partir de  
4,7 g de bis- $\gamma$ -(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-  
-propil  $\gamma$ -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 10

20 Bis- $\gamma$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-isoquinolein-4-espiro  
-ciclopropan-2-il)-propil  $\gamma$ -metilamina

Preparada análogamente al Ejemplo 5 a partir de  
3,6 g de bis- $\gamma$ -(3,4-dihidro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-  
-propil  $\gamma$ -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).

25 Ejemplo 11

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

30 2,56 g de clorhidrato de bis- $\gamma$ -(3,4-dihidro-4,4-  
-dimetil-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil  $\gamma$ -amina fue-

1 ron 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 hidróxi  
do de sodio, disueltos en 20 ml de agua. Después de 16 ho-  
ras se vertió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo y  
5 se purificó sobre gel de sílice (agente eluyente : cloroformo : etanol = 19:1). El clorhidrato fue precipitado a par-  
tir de acetato de etilo con ácido clorhídrico etéreo.

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

10

Ejemplo 12

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

15

3,25 g de triclorhidrato de bis- $\int$ 3-(3,4-dihidro-  
-4,4-dimetil-7-amino-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil 7-  
-metilamina fueron suspendidos en 70 ml de anhídrido de áci-  
do acético y agitados a la temperatura ambiente 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 eluyente: cloroformo-  
20 mo/metanol = 9:1). El clorhidrato es precipitado con ácido  
clorhídrico etéreo en etanol y es recristalizado en isopro-  
panol.

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

25

Ejemplo 13

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

30

5,3 g de nitrato de bis- $\int$ 3-(3,4-dihidro-4,4-dime-  
til-7-nitro-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil 7-metilami-  
nio son disueltos en 100 ml de metanol, mezclados con 10 ml

1 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 re-  
5 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 -  
concentrada, el residuo fue disuelto en etanol y se precipi-  
tó el triclорhidrato con ácido clorhídrico etéreo.

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

Ejemplo 14

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

15 5 g de fumarato de bis- $\int$ 3-(3,4-dihidro-4,4-dime-  
til-1,3-dioxo-2(1H)-isoquinoleil)-propil 7-metilamonio fue  
ron incorporados a -20 hasta -30°C en 50 ml de ácido nítri-  
co fumante y se continuó agitando a -25°C durante 40 minu-  
tos. La solución fue vertida sobre hielo y el nitrato pre-  
20 cipitado fue filtrado con succión.

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

Ejemplo 15

25 Bis- $\int$ 3-(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-nitro-1,3-dioxo-2(1H)-  
-isoquinoleil)-propil 7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 14 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.

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

Ejemplo 16

Bis- $\lambda^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-amino-1,3-dioxo-2(1H)-  
-isoquinoleil)-propil 7-amina.

Preparada análogamente al Ejemplo 13 a partir de  
5 nitrato de bis- $\lambda^3$ -(3,4-dihidro-4,4-dimetil-7-nitro-1,3-dio-  
xo-2(1H)-isoquinoleil)-propil 7-amonio.

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

rendimiento: 1 g (41% de la teoría). (monoclóhi-  
10 drato).

Ejemplo 17

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

Preparada análogamente al Ejemplo 11 a partir de  
15 5,12 g de clóhidrato de bis- $\lambda^3$ -(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,

rendimiento: 3,7 g (65% de la teoría).

20

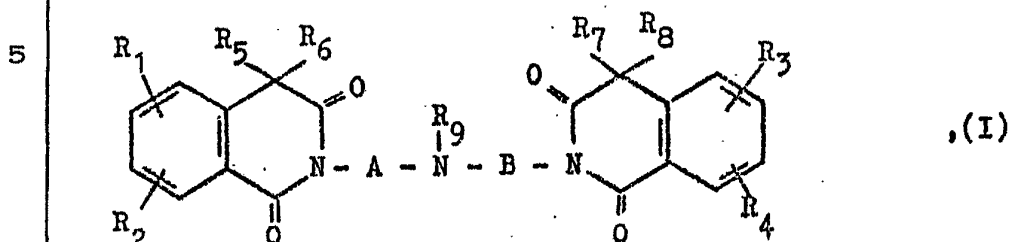
REIVINDICACIONES

25

Los puntos de invención propia y nueva, que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
30 de Invención, en España, por VEINTE años, son los que se -

1 recogen en las reivindicaciones siguientes:

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

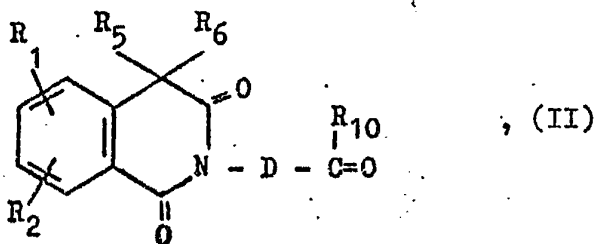


10 en la que A y B, que pueden ser iguales o diferentes, significan grupos alcohileno con 2 a 4 átomos de carbono saturados de cadena recta, eventualmente sustituidos con un grupo metilo o fenilo; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, flúor, cloro o

15 bromo, grupos hidroxilo, amino, nitro o acetilamino, grupos alcohilo, alcoxi o alcohiltio, pudiendo contener la porción alcohólica en cada caso 1 a 3 átomos de carbono; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo con 1 a 4 átomos de

20 carbono, eventualmente sustituidos con un grupo fenilo o metoxifenilo, o R<sub>5</sub> juntamente con R<sub>6</sub> y/o R<sub>7</sub> juntamente con R<sub>8</sub> significan grupos alcohileno saturados de cadena recta con 2 a 5 átomos de carbono; y R<sub>9</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono eventual-

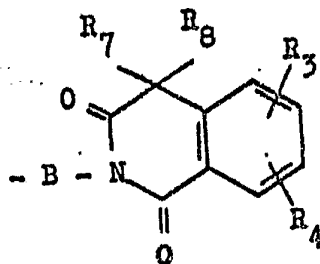
25 mente sustituido con un grupo fenilo, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto carbonílico de la fórmula general



10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son como se ha definido inicialmente; D significa un grupo alcohileno con 1 a 3 átomos de carbono, saturado, de cadena recta, eventualmente sustituido con un grupo metilo; y  $R_{10}$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o fenilo, con una amina de la fórmula general



15 en la que  $R_9$  es como se ha definido al comienzo y E representa un átomo de hidrógeno o un grupo de la fórmula general



25 siendo  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y B como se han definido al comienzo, en presencia de un agente reductor, 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  $R_9$  representa un átomo de hidrógeno o uno de los radicales  $R_1$  hasta  $R_4$  representa un grupo hidroxilo, mediante alcoholación, en el correspondiente compues

30

1 to alcoholado de la fórmula general I, y/o 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  $R_1$   
hasta  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, mediante nitra-  
5 ción, en el correspondiente compuesto nitrado de la fórmula  
general I, y, en caso deseado un compuesto nitrado obtenido  
de este modo se transforma por reducción en el correspon-  
diente compuesto amínico y en caso deseado, por subsiguien-  
te acetilación, en el correspondiente compuesto acetilamí-  
10 nico de la fórmula general I, y/o se transforma un compues-  
to obtenido según el invento de la fórmula general I, a con-  
tinuación, en sus sales por adición de ácido fisiológica-  
mente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

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

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª  
y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a -  
temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente a tempe-  
20 raturas entre 40 y 80°C.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª  
2ª y 3ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo  
con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogena-  
ción.

25 5ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE-  
VAS HOMOFTALIMIDAS".

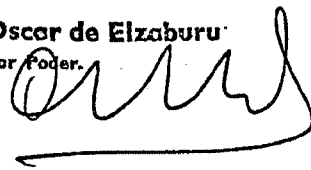
1 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

5 Madrid, 29.DIC.1976

P. A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poder.

10 

15

20

25

JAC.

30