

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	461242	10	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			1 JUL 1977		

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 7689/75	13.6.75	SUIZA
7691/75	13.6.75	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 448.792
------------------------	---	---

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ISOQUINOLINA

71 SOLICITANTE (S)
SANDOZ, A.G.

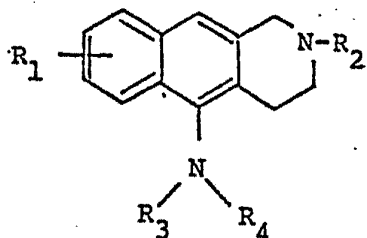
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Jean-Michel Bastian

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I,



9
10
15
20
25

en donde R_1 es hidrógeno, halógeno con número atómico de 9 a 35, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, R_2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo o alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono, el enlace múltiple del mismo no encontrándose en una posición adyacente al átomo de nitrógeno de la estructura del anillo tricíclico, un grupo hidroxialquilo de 2 a 5 átomos de carbono, el grupo hidroxilo del mismo estando separado por a lo menos 2 átomos de carbono del átomo de nitrógeno, un grupo alquilcarbonilalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, el anillo fenílico del mismo pudiendo facultativamente estar monosustituido por halógeno con número atómico de 9 a 35, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

5 R_3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, el anillo fenílico del mismo pudiendo facultativamente estar monosustituido por halógeno con número atómico de 9 a 35, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y

R_4 es hidrógeno, o

10 R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman un radical 1-pirrolilo, y sus sales de adición de ácido, así como con procedimientos para la producción de los mismos.

15 Los grupos alquilo o alcoxi contenidos en los compuestos de fórmula I, previamente definidos, preferentemente contienen 1 ó 2 átomos de carbono y especialmente significan metilo o metoxi.

20 El sustituyente R_1 preferentemente significa hidrógeno. Otro sustituyente R_1 preferentemente se encuentra en la posición 7 u 8 de la estructura de benz[g]isoquinolina.

25 El sustituyente R_2 preferentemente significa hidrógeno o significa un grupo alquilo previamente definido, particularmente metilo o isopropilo. Un grupo fenilalquilo previamente definido, simbolizado por R_2 , preferentemente significa un grupo bencilo, el que puede

5 estar substituido preferentemente por un halógeno previamente definido, particularmente cloro. Cuando R_2 es un grupo alquenilo o alquinilo previamente definido, éste contiene preferentemente 3 ó 4 átomos de carbono. Un grupo hidroxialquilo R_2 previamente definido preferentemente contiene 2 ó 3 átomos de carbono. Cuando R_2 es un grupo alquilcarbonilalquilo previamente definido, entonces éste preferentemente contiene un radical acetilo y significa especialmente acetnilo.

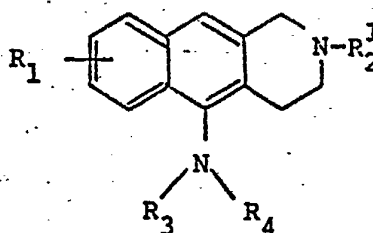
10 El substituyente R_3 significa preferentemente hidrógeno o también metilo, o forma un radical 1-pirrolilo junto con el substituyente R_4 y el átomo de nitrógeno al que están ligados. Un grupo fenilalquilo R_3 previamente definido preferentemente significa un grupo bencilo o fenetilo facultativamente substituido.

15

De acuerdo con la invención los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse mediante un procedimiento caracterizado porque

20

a) se producen compuestos de fórmula Ia,

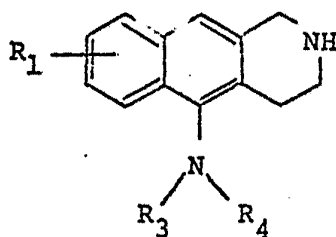


Ia

en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados
previamente indicados, y
 R_2^I tiene el significado previamente
indicado para R_2 con la excepción
de hidrógeno,

5

mediante alquilación de compuestos de fórmula Ib,



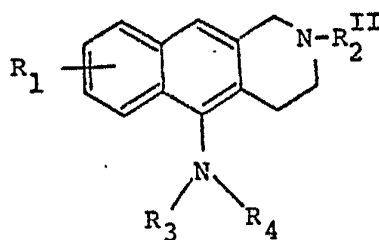
Ib

10

en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados
previamente indicados,

o b) se producen compuestos de fórmula Ic,

15



Ic

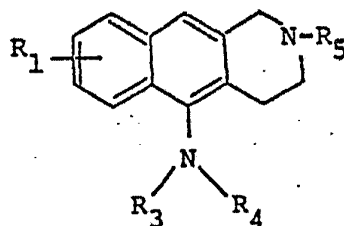
20

en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados
previamente indicados, y

R_2^{II} significa alquilo primario de 1 a 4
átomos de carbono, o un grupo fenil-
alquilo primario facultativamente
monosustituido, previamente definido
para R_2 ,

25

mediante reducción de compuestos de fórmula II,



II

5

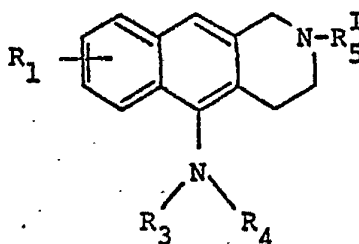
en donde R₁, R₃ y R₄ tienen los significados previamente indicados, y

R₅ es un grupo alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo benzoilo o fenilalcanilo de 7 a 10 átomos de carbono facultativamente monosustituido por el halógeno, alquilo o alcoxi previamente definido, o un grupo ariloxicarbonilo o alcoxycarbonilo inferior,

10

15

o c) se producen compuestos de fórmula Ib a partir de compuestos de fórmula III,



III

20

en donde R₁, R₃ y R₄ tienen los significados previamente indicados, y

R₅^I es un radical capaz de ser disociado solvolíticamente,

25

mediante disociación del radical R_5^I ,

y, si se desea, los compuestos resultantes de fórmula I se convierten en sus sales de adición de ácido.

5 La introducción del grupo R_2^I en los compuestos de fórmula Ib de acuerdo con el procedimiento a) es una monoalquilación en la posición 2 de la estructura de tetrahidrobenz[g]isoquinolina de los compuestos de fórmula Ib y puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos. P.ej., los compuestos de fórmula Ib pueden
10 reaccionarse con compuestos de fórmula IV,



en donde R_2^I tiene el significado previamente indicado, y X es cloro, bromo o yodo.

15 La reacción puede efectuarse, p.ej., en un disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción, preferentemente en presencia de un agente de condensación básico, medianamente fuerte, o de un exceso del compuesto de fórmula Ib. Como agentes de condensación básicos son ade-
20 cuados, p.ej. las bases orgánicas medianamente fuertes tales como trietilamina o piridina, o también bases inorgánicas, p.ej. carbonato de metal alcalino. Cuando R_2 y R_3 significan hidrógeno, es conveniente usar agentes de condensación básicos suaves y preferentemente canti-
25 dades equimolares de agentes de alquilación con el fin de evitar una alquilación simultánea en el grupo 5-amino.

Para la producción de compuestos de fórmula Ia, en donde R_2^I es un grupo alcanoilalquilo previamente definido, el grupo carbonilo del mismo estando separado por dos átomos de carbono del átomo de nitrógeno, también puede efectuarse la alquilación mediante la adición de cetonas α, β no saturadas correspondientes en forma de por sí conocida.

La reducción de los compuestos de fórmula II de acuerdo con el procedimiento b) puede efectuarse en forma de por sí conocida, p.ej. con hidruros de metal complejos en un disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción. Hidruros de metal complejos adecuados son, p.ej., hidruros de aluminio complejos tal como el hidruro de litio y aluminio.

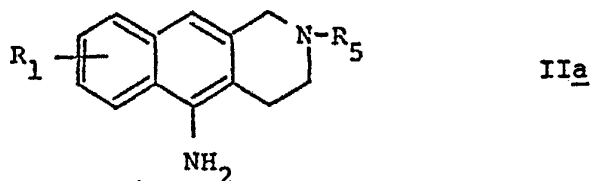
La disociación del radical R_5^I de los compuestos de fórmula III de acuerdo con el procedimiento c) puede efectuarse en forma de por sí conocida para la disociación de grupos protectores amino a partir de aminas heterocíclicas, solvolíticamente, particularmente hidrolíticamente, p.ej. de acuerdo con los métodos conocidos para la disociación de uretano o amida. Los grupos protectores R_5^I adecuados son, p.ej., grupos acilo, preferentemente grupos alcoxi o ariloxicarbonilo, o grupos alcanilo o aroilo, p.ej. los sustituyentes R_5 definidos en los compuestos de fórmula II. La disociación de los compuestos de

fórmula III puede efectuarse, dependiendo del tipo del radical R_5^I , preferentemente en un medio ácido, p.ej. en presencia de ácidos minerales fuertes, o en un medio alcalino, p.ej. en presencia de bases inorgánicas.

5 Los compuestos de fórmula I obtenidos de acuerdo con la invención pueden existir en forma de bases libres o en forma de sus sales de adición de ácido. Las bases libres pueden convertirse en forma de por sí conocida en sus sales de adición de ácido y viceversa. Así,
10 los compuestos de fórmula I de la invención pueden formar sales de adición de ácido, p.ej. con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos tal como ácido fumárico.

15 Los materiales iniciales pueden obtenerse como sigue:

a') Los compuestos de fórmula II, en donde R_3 no significa hidrógeno, pueden obtenerse, p.ej., mediante substitución del grupo 5-amino en compuestos de
20 fórmula IIa,

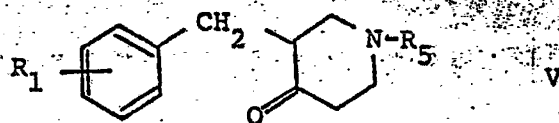


25 en donde R_1 y R_5 tienen los significados previamente indicados,

en forma de por sí conocida. P.ej., los compuestos

de fórmula IIa pueden alquilarse con halogenuros de alquilo o de fenilalquilo en presencia de butilato terc. de potasio o, cuando R₃ significa metilo, también con dimetilsulfato/piridina. Los compuestos de fórmula II, en donde R₃ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, significan un radical 1-pirrolilo, pueden obtenerse mediante reacción de compuestos de fórmula IIa con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y subsiguiente separación de metanol del producto de la reacción.

b') Los compuestos de fórmula IIa pueden obtenerse, p.ej., a partir de derivados de 3-bencil-4-piperidona de fórmula V,



en donde R₁ y R₅ tienen los significados previamente indicados,

añadiendo a éstos ácido cianhídrico de acuerdo con los procedimientos usuales para la producción de cianhidrina, preferentemente mediante reacción con cianhidrina de acetona para producir los derivados de 3-bencil-4-hidroxi-4-piperidinonitrilo correspondientes, convirtiendo éstos mediante separación de agua, p.ej. con cloruro de tionilo/piridina, en derivados de 5-bencil-4-ciano-1,2,3,6-tetrahydro-

Debido a estas propiedades inhibidoras de la agresión, los compuestos pueden usarse en el tratamiento de condiciones de agitación agresivas, p.ej. para apaciguar el comportamiento agresivo de psicópatas.

5

Además, los compuestos exhiben efectos sedativos centrales en ensayos con animales, que pueden comprobarse, p.ej., con la prueba de trepa en ratones por una inhibición de la motilidad.

10

Debido a sus efectos sedativos centrales los compuestos pueden usarse en la psiquiatría para el tratamiento de condiciones de agitación.

15

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente tolerables pueden usarse como medicamentos junto con los adyuvantes farmacéuticos usuales en preparaciones galénicas, p.ej. tabletas, cápsulas o soluciones. Estas preparaciones galénicas pueden producirse de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

20

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: 5-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-2-isopropil-
benz[g]isoquinolina

5 Una solución de 5,2 g de bromuro de isopropilo en 10 cc de etanol se añade, por gotas y a temperatura ambiente, a una mezcla de 8,0 g de 5-amino-1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]isoquinolina (producción véase el Ejemplo 4) y 4,5 g de carbonato de sodio anhidro en 30 cc de etanol, y la mezcla de la reacción se calienta luego hasta ebullición durante 6 horas. 10 Después de separar el disolvente mediante evaporación, se recoge el residuo en agua, se extrae con cloruro de metileno, la solución orgánica se lava con agua, se seca sobre carbonato de potasio y se concentra mediante 15 evaporación. El compuesto del título, obtenido como residuo, se recristaliza de isopropanol/hexano. P.F.: 112 - 113°.

20 EJEMPLO 2: 2-Alil-5-amino-1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]-
isoquinolina

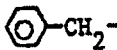
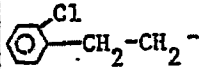
25 Una mezcla de 7,9 g de 5-amino-1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]isoquinolina, 5,3 g de bromuro de alilo y 2,6 g de trietilamina en 50 cc de cloroformo anhidro se calienta hasta ebullición, con agitación durante 4 horas y media. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se le añade a la solución

resultante 100 cc de agua, se alcaliniza con solución de sosa cáustica al 40 %, la fase orgánica se separa, se lava con agua hasta que quede neutra, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación.

5 El residuo se recristaliza dos veces de metanol. P.F. del compuesto del título: 74 - 76°.

Los compuestos siguientes de fórmula Ia también pueden obtenerse en forma análoga al Ejemplo 1 ó 2, mediante alquilación de los compuestos de fórmula Ib correspondientes con los compuestos de fórmula IV correspondientes:

15

Ej. No.	R ₁	R ₂ ^I	R ₃	R ₄	Constante física	Producción análoga al Ej.
2A	H		H	H	Di-ClH*: P.F.: 248-249° (Z ⁺)	2
2B	H	CH ₃ -CH=CH-CH ₂ -	H	H	ClH*: P.F.: 220° (Z ⁺)	2
20 2C	H	CH ₃ -CO-CH ₂ -	H	H	Valor Rf**: 0,35	2
2D	H		H	H	Di-ClH*: P.F.: Z ⁺ desde 245°	2
2E	H	CH ₃ -	H	H	P.F.: 97 - 99 °	1
2F	7-CH ₃	CH ₃ -	H	H	Di-ClH*: P.F.: 237 - 238 ° (Z ⁺)	1
25 2G	H	CH ₃ -	-CH=CH-CH=CH-		ClH*: P.F.: Z ⁺ desde 220°	1

+ Z = descomposición

* ClH = clorhidrato

** Adsorbente: gel de sílice, eluyente: benceno/
etanol/amoniaco 84:15:1.

5

EJEMPLO 3: 5-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-2-metilbenz[g]-
isoquinolina

10

Una solución de 50,0 g de éster etílico del ácido 5-amino-1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]isoquinolin-2-il-carboxílico (producción véase el Ejemplo 4a - 4c) en 1,2 litros de tetrahydrofurano anhidro se añade, por gotas, a una suspensión de 23,0 g de hidruro de litio y aluminio en 500 cc de tetrahydrofurano anhidro, mientras se enfría a temperaturas entre 15 - 30°, la mezcla de la reacción se agita a la temperatura de ebullición durante 5 horas, se enfría hasta 0° y se descompone mediante la adición por gotas de 90 cc de una solución saturada de sulfato de sodio a 0 - 5°. El producto inorgánico precipitado se separa mediante filtración y se lava con tetrahydrofurano. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El compuesto del título cristaliza del residuo de la evaporación a partir de etanol y se recristaliza nuevamente de etanol. P.F.: 97 - 99°.

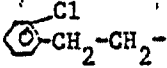
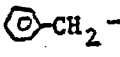
15

20

25

Los compuestos de fórmula I_g también pueden obtenerse en forma análoga al Ejemplo 3 mediante reducción de los compuestos de fórmula II correspondientes:

5

Ej. No.	R ₁	R ₂ ^{II}	R ₃	R ₄	P.F.
3A	7-CH ₃	CH ₃ -	H	H	Di-ClH*: 237-238° (Z**)
3B	H		H	H	Di-ClH*: Z** desde 245°
3C	H		H	H	Di-ClH*: 248-249°
3D	H	CH ₃ -	-CH=CH-CH=CH-		ClH*: Z** desde 220°

10

* ClH = clorhidrato
 ** Z = descomposición

15

EJEMPLO 4: 5-Amino-1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]-isoquinolina

20

80 cc de ácido bromhídrico al 48 % se añaden, por gotas y a temperatura ambiente, a una solución de 9,6 g de éster etílico del ácido 5-amino-1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]isoquinolin-2-il-carboxílico en 80 cc de ácido acético glacial y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 3 horas y media. La mezcla de la reacción enfriada se vierte sobre hielo, el pH se ajusta a 12 - 13 mediante la adición de solución de sosa cáustica al 40 % y se extrae con cloruro

25

de metileno. La solución orgánica se lava con agua hasta que quede neutra, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra mediante evaporación, y el residuo sólido se recristaliza dos veces de benceno. P.F. del compuesto del título: 150 - 152°.

El material inicial puede producirse como sigue:

- 10 a) Se añaden 15,6 g de cianhidrina de acetona a 47,5 g de éster etílico del ácido 3-bencil-4-oxopiperidin-1-carboxílico y después de la adición de una punta de espátula de carbonato de potasio humedecido con metanol, la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 - 8 horas. Después de reposar a temperatura ambiente durante 15 5 - 10 horas, se le añade a la mezcla de la reacción pastosa 20 cc de éter y 20 cc de éter de petróleo, el producto sólido se aspira mediante 20 succión, se lava y se seca a 50°. P.F. del éster etílico del ácido 3-bencil-4-ciano-4-hidroxipiperidin-1-carboxílico resultante: 120 - 121° (de éter/éter de petróleo).
- 25 b) 6,5 cc de cloruro de tionilo se añaden, por gotas, a una solución de 16,0 g del producto

obtenido en la sección precedente en 20 cc de piridina anhidra y 14 cc de benceno anhidro a 5°. La mezcla de la reacción se deja reposar a 0 - 5° durante 5 horas y a temperatura ambiente durante 12 horas, se vierte sobre 100 cc de agua de hielo, la fase orgánica se separa, se lava con agua hasta que quede neutra, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante evaporación. El éster etílico del ácido 5-bencil-4-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxílico (IR: banda CN a 2230 cm^{-1}), obtenido como aceite, se usa en estado bruto para la reacción siguiente.

c) 70 cc de ácido sulfúrico al 90 % se añaden, con fuerte agitación, a 9,8 g del producto obtenido en la sección precedente, de modo que la temperatura no exceda 5°. La mezcla se deja reposar a 5° durante una hora y a temperatura ambiente durante 3 - 4 horas sacudiéndola de vez en cuando. La solución uniforme resultante se vierte luego sobre 500 g de hielo, se extrae con cloruro de metileno, el pH de la solución acuosa se ajusta a 9 - 10 mediante la adición de solución de sosa cáustica al 40 % y se extrae nuevamente con cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavan con

agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación en una atmósfera de nitrógeno. El éster etílico del ácido 5-amino-1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]isoquinolin-2-il-carboxílico, sólido, obtenido como residuo de la evaporación, se recristaliza de acetato de etilo. P.F.: 198° con descomp.

EJEMPLO 5: 1,2,3,4-Tetrahidro-5-(1-pirrolil)benz-[g]isoquinolina

Una mezcla de 2,0 g de éster etílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-5-(1-pirrolil)benz[g]-isoquinolin-2-carboxílico y 4,0 g de hidróxido de potasio en 20 cc de butanol n. se calienta hasta ebullición durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluye con benceno, se lava con agua hasta que quede neutra y se extrae 3 veces con solución de ácido tartárico al 10 %. La solución ácida se lava con éter, se alcaliniza mediante la adición de solución de sosa cáustica al 40 % y se extrae con benceno. Las soluciones bencénicas se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. El compuesto del título, bruto, obtenido como residuo después de la evaporación del disolvente, se disuelve en etanol y se convierte en su clorhidrato. P.F.: descomp. a

partir de 240°.

El material inicial se produce como sigue:

- 5 a) Una mezcla de 30,0 g de éster etílico del ácido 5-amino-1,2,3,4-tetrahidrobenz[*g*]isoquinolin-2-carboxílico y 14,7 g de 2,5-dimetoxi-tetrahidro-10 furano en 150 cc de ácido acético glacial se calienta hasta ebullición durante 30 minutos y se enfría hasta temperatura ambiente. Luego se le añade a la mezcla de la reacción una solución de 11,1 g de hidróxido de potasio en 75 cc de metanol y 75 cc de 15 agua y la mezcla se calienta hasta ebullición; con agitación, durante 5 horas. La solución de la reacción resultante, una vez enfriada hasta 20°, se vierte sobre hielo, se ajusta el pH a 2-3 con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan con agua y con solución 20 saturada de sal común, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. El éster etílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-5-(1-pirrolil)-benz[*g*]isoquinolin-2-carboxílico, obtenido como residuo, se recristaliza dos veces de éter/éter de 25 petróleo. P.F.: 109 - 111°.

Los compuestos siguientes de fórmula Ib

pueden producirse en forma análoga al Ejemplo 4 ó 5 mediante escisión del grupo R_5^I de los compuestos de fórmula III correspondientes:

5

Ej. No.	Producto final				Material inicial				
	R ₁	R ₃	R ₄	P.F.	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅ ^I	P.F.
5A	7-CH ₃	H	H	Di-ClH*: 254-255 °	7-CH ₃	H	H	COOC ₂ H ₅	154-156° (Z ⁺)
5B	H	CH ₃	H	Di-BrH**: 255-258 ° (Z ⁺)	H	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	ClH*: 214-215°

10

- * ClH = clorhidrato
- ** BrH = bromhidrato
- + Z = descomposición

15

El material inicial para el Ejemplo 5B puede producirse como sigue:

20

- a) 3 cc de piridina se añaden a una mezcla de 27,0 g de éster etílico del ácido 5-amino-1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]isoquinolin-2-il-carboxílico en 50 cc de agua. A esta mezcla se le añaden, por gotas y en el transcurso de 10 minutos, 50,4 g de sulfato de dimetilo, y la mezcla se agita a 55 - 60° durante 8 horas. La solución clara resultante se diluye con 100 cc de agua, se extrae varias veces con cloroformo, los extractos se lavan con

25

agua hasta que queden neutros, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. El residuo aceitoso se recoge en éter, se acidifica con solución de cloruro de hidrógeno en éter y el producto precipitado se separa mediante filtración y se recristaliza de etanol/éter.

5

P.F. del clorhidrato de éster etílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-5-metilaminobenz[glisoquinolin-2-il-carboxílico: 214 - 215°.

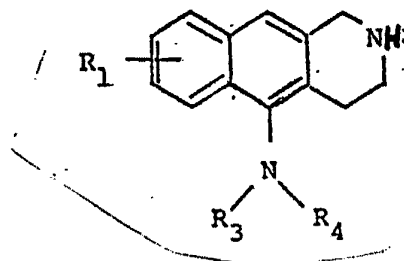
10

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarse en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15

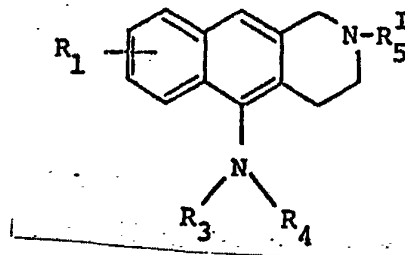
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de isoquinolina, de fórmula:



Ib

5 en donde R_1 es hidrógeno, halógeno con número atómico de 9 a 35, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, R_3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, el anillo fenilico del mismo
10 pudiendo facultativamente estar monosustituido por halógeno con número atómico de 9 a 35, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y R_4 es hidrógeno, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman un radical 1-pirrolilo,
15 y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende disociar el radical R_5^I de compuestos de fórmula
III,



III

en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados previamente indicados, y R_5^I es un radical capaz de ser disociado solváticamente.

2.- Procedimiento para preparar derivados de isoquinolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,
12 JUN 1978
SANDOZ, A.G.

J. M. GARCÍA GONZÁLEZ Y PÉREZ
C. P. Madrid, España

