

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



20 JUL. 1978

ES (10)  
(11)  
(21)  
(22)

NÚMERO	465455
FECHA DE PRESENTACION	27.DIC.1977

(10) A1

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

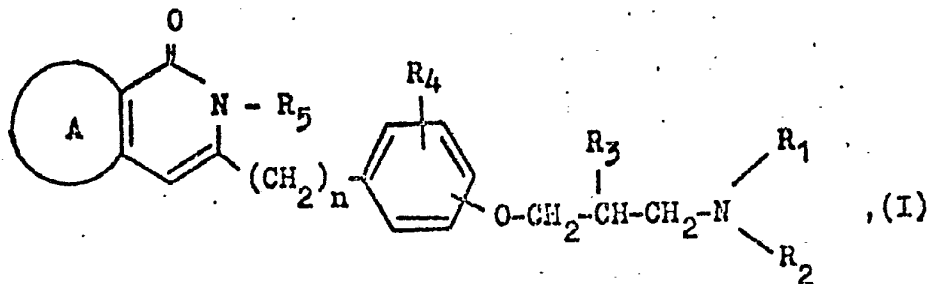
PATENTE DE INVENCION

<b>(60) PRIORIDADES:</b>		
<b>(61) NÚMERO</b>	<b>(62) FECHA</b>	<b>(63) PAIS</b>
P 27 02 600.2	22-1-77	Rep.Fed.Alemana
<b>(47) FECHA DE PUBLICIDAD</b>	<b>(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL</b>	<b>(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</b>
	C07D/A61K	
<b>(64) TITULO DE LA INVENCION</b>		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS AMINOALCOXIFENILICOS"		
<b>(71) SOLICITANTE (S)</b>		
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG Case 5/703		
<b>DOMICILIO DEL SOLICITANTE</b>		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
<b>(72) INVENTOR (ES)</b>		
Dr. Joachim Heider, Dr. Volkhard Austel, Dr. Wolfgang Eberlein, Prof. Dr. Rudolf Kadatz, Dr. Jürgen Dämmgen, Prof. Dr. Walter Kobinger y Dr. Christian Lillie		
<b>(73) TITULAR (ES)</b>		
<b>(74) REPRESENTANTE</b>		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.614)		

1

Objeto de la presente invención son nuevos derivados aminoalcoxifenílicos de la fórmula general

5



10

y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos y orgánicos, que tienen valiosas propiedades farmacológicas, en especial un efecto antianginoso, antiarrítmico y bloqueante de los  $\beta$ -receptores así como modos de procedimiento para su preparación.

15

En la fórmula general I anterior

20

A significa un radical fenilo, eventualmente mono-, di- o tri-sustituído con grupos alcoxi inferiores, con grupos amino y/o con grupos nitro, o un grupo piridilo,

$R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior,

25

$R_2$  significa un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcohileno saturado, de cadena recta, con 1 a 4 átomos de carbono,

1 — eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, que en  
 posición terminal está sustituido con un grupo amino,  
 un grupo carbalcoxi con 2 a 6 átomos de carbono, un gru  
 po fenilo o fenoxi, ambos de los cuales pueden estar  
 sustituidos una, dos o tres veces con grupos alcohilo  
 5 y/o alcoxi inferiores,

R significa un átomo de hidrógeno o el grupo hidroxilo,

<sup>3</sup>  
 R significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo o al  
<sup>4</sup>  
 coxi inferior,

<sup>5</sup>  
 R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo in  
 10 ferior, y

n significa el número 0, 1 ó 2.

Por consiguiente, son objeto de la presente solici  
 tud nuevas isoquinoleín-1(2H)-onas, 1,6-, 2,6-, 3,6- y 4,6-  
 -naftiridin-5(6H)-onas, sustituidas en posición 3 con un  
 15 grupo aminoalcoxifenilo, aminoalcoxibencilo o aminoalcoxi-  
 feniletilo, eventualmente sustituido, y sus sales por adi-  
 ción de ácido fisiológicamente compatibles, con ácidos inor  
 gánicos y orgánicos, así como modos de procedimientos para  
 su preparación.

20 Por la expresión "grupo alcohilo inferior" emplea  
 da en la definición de los radicales A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>  
 hay que entender en especial un grupo alcohilo con 1 a 3  
 átomos de carbono, tal como los grupos metilo, etilo, pro  
 pilo o isopropilo, y por la expresión "grupo alcoxi infe-  
 25 rior" empleada en la definición de los radicales A, R<sub>2</sub> y

1 R hay que entender en especial un grupo alcoxi con 1 a 3  
 4 átomos de carbono, tal como los grupos metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

Por consiguiente, para los significados mencionados al principio en la definición de los radicales A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>,

5 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> entran en consideración en especial, para

A el significado de los grupos fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo o piridilo, para

10 R<sub>1</sub> el del átomo de hidrógeno, y de los grupos metilo, etilo, propilo o isopropilo, para

15 R<sub>2</sub> el de los grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isocamilo, butilo terciario o pentilo terciario, o de un grupo metileno, etileno, hidroxietileno, propileno, hidroxipropileno o butileno, sustituido en posición terminal con un grupo fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, metilfenilo, amino, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carbobutoxi, carbopentoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi terciario, carbopentoxi terciario, fenoxi, metilfenoxi o metoxifenoxi, para

20 R<sub>4</sub> el del átomo de hidrógeno, y el de los grupos metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, y para

R<sub>5</sub> el de los grupos metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Compuestos preferidos de la fórmula general I anterior son por consiguiente aquéllos en los que

25

16127

- 1 A representa los grupos fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo o piridilo,
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, o los grupos metilo o etilo,
- 5 R<sub>2</sub> representa los grupos etilo, isopropilo o butilo terciario, o un grupo alcohileno saturado, de cadena recta, con 2 ó 3 átomos de carbono, eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, que está sustituido en posición terminal con un grupo fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, amino, metilfenilo, isopropoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, fenoxi, metilfenoxi o metoxifenoxi,
- 10 R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o el grupo hidroxilo,  
R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi,  
R<sub>4</sub> representa el grupo metilo, y  
R<sub>5</sub> representa el número 0, 1 ó 2.
- 15 n

Como sustituyente aromático de los grupos alcohileno, mencionados en la definición del radical R<sub>2</sub>, entran en consideración en especial los grupos fenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, fenoxi, 2-metilfenoxi, 4-metilfenoxi, 2-metoxifenoxi o 4-metoxifenoxi.

20

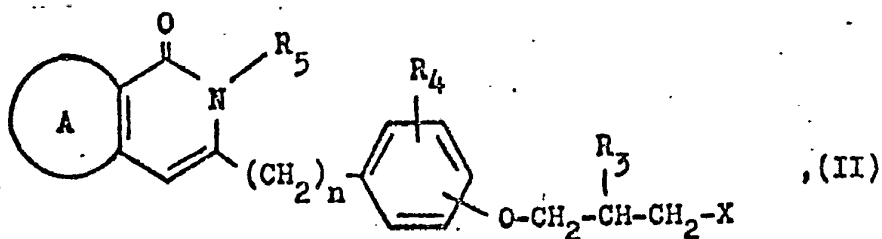
Sin embargo, compuestos especialmente preferidos de la anterior fórmula general I son aquéllos en los que

- 25 A representa los grupos fenilo, 2-metoxifenilo o 2,3-dimetoxifenilo,

- 1 R representa un átomo de hidrógeno,  
 1 R<sub>1</sub> representa los grupos isopropilo o butilo terciario,  
 2 R<sub>2</sub> representa el grupo hidroxilo,  
 3 R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi,  
 4 R<sub>4</sub> representa el grupo metilo, y  
 5 R<sub>5</sub> representa el número 0, 1 ó 2.

Según la invención, los nuevos compuestos de la fórmula general I se obtienen por los procedimientos siguientes:

- a) Reacción de un derivado propoxifenílico de la fórmula general



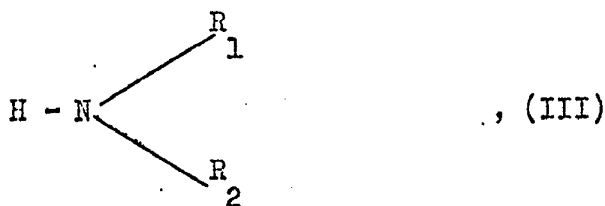
en la que

- A, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y n están definidos como al principio  
 20 X representa un grupo intercambiable de modo nucleófilo,  
 tal como un átomo de halógeno, o X conjuntamente con R<sub>3</sub> re-  
 presentan un átomo de oxígeno, con una amina de la fórmula  
 general

25

16127

1



en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  están definidos como al principio.

5

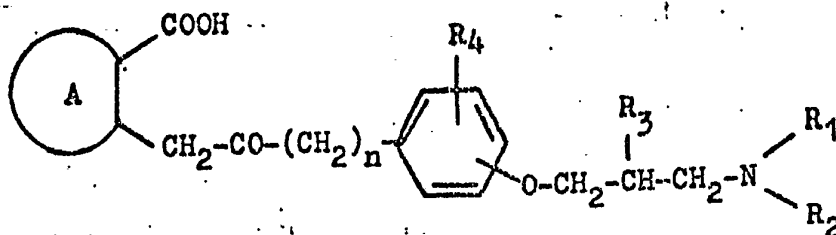
La reacción se realiza eventualmente en un disolvente, por ejemplo en isopropanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos, tal como por ejemplo un alcoholato o un carbonato de un metal alcalino, y eventualmente en un recipiente a presión a temperaturas entre 50 y 200°C, pero de preferencia a temperaturas entre 80 y 160°C. No obstante, es especialmente ventajoso llevar a cabo la reacción con empleo de un exceso de la amina de la fórmula general III utilizada, como disolvente.

10

15

b) Reacción de un ácido carboxílico de la fórmula general

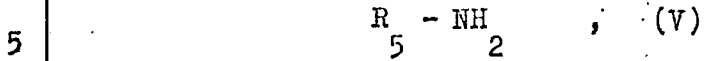
20



25

(IV)

1 en la que  
A, R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> y n están definidos como al principio, o de  
sus derivados reactivos, con una amina de la fórmula ge-  
neral



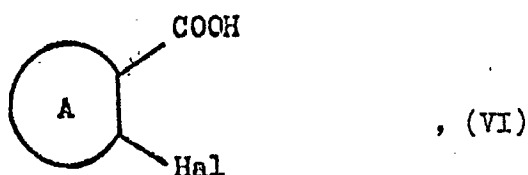
en la que R<sub>5</sub> está definido como al principio.  
La reacción se realiza eventualmente en un disolvente,  
por ejemplo en metanol, etanol, isopropanol, dioxano o  
10 dimetilformamida, eventualmente en presencia de un agen-  
te de condensación, tal como un alcoholato, y eventual-  
mente en un recipiente a presión a temperaturas entre 50  
y 200°C, pero de preferencia a temperaturas entre 80 y  
140°C. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo de modo  
15 especialmente ventajoso con empleo de un exceso de la  
amina de la fórmula general V utilizada, como disolven-  
te.

Si se desea, los nuevos compuestos de la fórmula general  
I obtenidos según la invención, se pueden transformar a  
20 continuación en las sales fisiológicamente compatibles  
con ácidos inorgánicos y orgánicos. Como ácidos entran  
en consideración, por ejemplo, los ácidos clorhídrico,  
bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, láctico, cítrico, tar-  
tárico, oxálico o maleico.

25 Los compuestos de las fórmulas generales II a V,

1 utilizados como sustancias de partida, son en parte conoci-  
dos por la bibliografía o pueden ser preparados por procedi-  
mientos conocidos por la bibliografía.

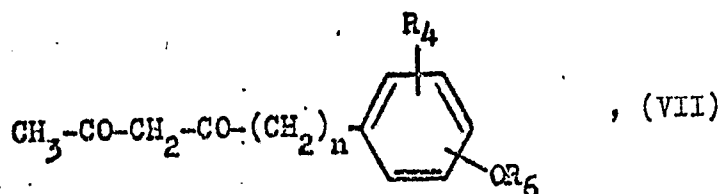
Así, por ejemplo, se obtiene un compuesto de la fórmu-  
la general II por reacción del correspondiente ácido orto-  
5 -halógeno-carboxílico de la fórmula general



10

en la que A está definida como al principio, y  
Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con una ce-  
tona de la fórmula general

15



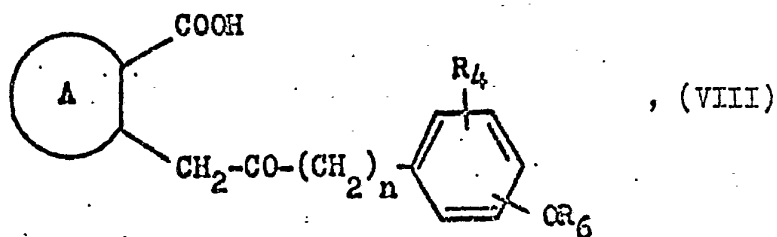
20

en la que R<sup>4</sup> y n están definidos como al principio, y  
R<sup>6</sup> representa el grupo metilo o bencilo, convenientemente  
en presencia de acetato de cobre como catalizador y en pre-  
sencia de un alcoholato sódico, tal como etilato sódico, a  
temperaturas entre 60 y 100°C. El ácido carboxílico así ob-  
tenido, de la fórmula general

25

16127

1



5

en la que

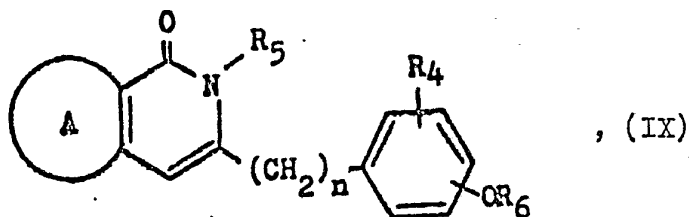
A, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y n están definidos como anteriormente, se transforma a continuación con una amina de la fórmula general

10



en la que R<sub>5</sub> está definida como al principio, en la correspondiente cetona cíclica de la fórmula general

15



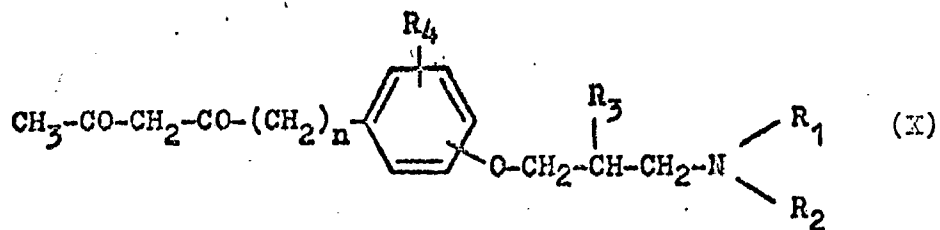
20

en la que A, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y n están definidos como anteriormente. Después de la separación del radical R<sub>6</sub> y de la reacción con una halogenoepihalohidrina correspondiente o con un 1-bromo-3-cloro-propano correspondiente, en un disolvente tal como dimetilformamida o dimetilsulfóxido, en presen

25

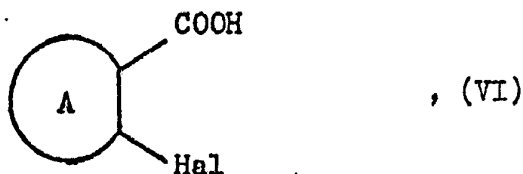
1 eia de etilato sódico, y convenientemente a la temperatura ambiente, se obtiene el compuesto deseado de la fórmula general II.

Un compuesto de partida de la fórmula general IV se obtiene por reacción de un derivado fenoxílico correspondiente de la fórmula general



en la que

R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> y n están definidos como al principio, con un ácido orto-halógeno-carboxílico correspondiente de la fórmula general



en la que

A está definida como al principio y Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, de preferencia en presencia de etilato sódico y a temperaturas entre 60 y 100°C.

Como ya se ha mencionado al principio, los nuevos

1 compuestos de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos y orgánicos, tienen valiosas propiedades farmacológicas, en especial un efecto antianginoso, antiaritmico y bloqueante de los  $\beta$ -receptores.

5 A modo de ejemplo se investigaron los compuestos

A = 2-metil-3- $\int$ 4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona,

B = oxalato de 2-metil-3- $\int$ 2-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona,

10 C = oxalato de 2-metil-3- $\int$ 2-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-4-metoxi-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona,

D = oxalato de 2-metil-3- $\int$ 2-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-4-metoxi-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona,

15 E = 2-metil-3- $\int$ 4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-fenil $\int$ -6,7-dimetoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona,

F = 2-metil-3- $\int$ 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenil $\int$ -6,7-dimetoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona,

20 G = 2-metil-3- $\int$ 3-metoxi-4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona  
y

H = 2-metil-3- $\int$ 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenetil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

25 en cuanto a sus propiedades biológicas.

1-1ª) Efecto sobre la circulación:

Los ensayos sobre la circulación se llevaron a cabo en perros con un peso de 19-30 kg, en estado de narcosis por Cloralosa-Uretano-Nembutal (54 ± 270 ± 10 mg/kg, por vía intravenosa). Para ello, después de la apertura del tórax en el 4º espacio intercostal izquierdo, los animales fueron hechos respirar con aire ambiente mediante un respirador Harvard.

La presión sanguínea arterial se determinó en una arteria carótida con un convertidor de presión Statham, y la frecuencia cardiaca se determinó electrónicamente por la sucesión de los picos R del electrocardiograma. La velocidad máxima de aumento de la presión (dp/dt máx.) en el ventrículo izquierdo se midió con un manómetro Königsberg y un amplificador diferencial Grass. Todos los parámetros se registraron mediante un aparato escritor directo. Para la inhibición de la coagulación, los animales recibieron 10 mg/kg de polietilensulfonato sódico por vía intravenosa, disuelto en Polydiol al 20 por ciento. Las sustancias a investigar se aplicaron a 4 - 6 perros por vía intravenosa.

La tabla siguiente contiene los valores encontrados

-----

-----

1

5

10

15

20

25

Sustencia	Dosis mg/kg i.v.	Influencia sobre la presión arterial media mm Hg	Duración minutos	Reducción de la frecuencia cardíaca $\angle$ l/min	Duración minutos	Reducción de la contractilidad dp/dt máx. %	Duración minutos
A	1,0	-20 $\pm$ 2	50	29 $\pm$ 15	36	50 $\pm$ 10	44
B	1,0	-24 $\pm$ 2	41	19 $\pm$ 6	50	51 $\pm$ 7	47
C	1,0	-17 $\pm$ 3	40	38 $\pm$ 2	50	53 $\pm$ 6	50
D	0,25	-6 $\pm$ 3	24	15 $\pm$ 5	27	36 $\pm$ 13	28
E	1,0	-18 $\pm$ 11	11	25 $\pm$ 6	51	52 $\pm$ 8	51
F	1,0	-7 $\pm$ 3	17	12 $\pm$ 6	31	33 $\pm$ 6	43
G	0,25	-3 $\pm$ 2	20	37 $\pm$ 5	54	48 $\pm$ 6	48
H	1,0	-25 $\pm$ 15	20	34 $\pm$ 10	47	53 $\pm$ 13	47

16127

1 - 2º) Efecto sobre la fuerza de contracción y sobre la frecuencia de la aurícula de cobaya aislada:

5 En aurículas de cobaya aisladas, que latían espontáneamente, y que se conservaron en solución de Krebs-Henseleit a cuyo través borboteaba Carbogen (95 %  $O_2 + 5\% CO_2$ ), a 37°C, se midieron la tensión máxima desarrollada (fuerza de contracción isométrica) y la frecuencia, con la concentración previamente establecida de las sustancias a investigar:

10	Sustancia	Dosis g/ml	Reducción de la fuerza máxima de contracción	Reducción de la frecuencia
	A	$10^{-5}$	50 %	23 %
		$3 \cdot 10^{-5}$	82 %	30 %
	C	$3 \cdot 10^{-6}$	17 %	15 %
15		$10^{-5}$	29 %	29 %
	D	$3 \cdot 10^{-5}$	64 %	40 %
	E	$3 \cdot 10^{-5}$	54 %	31 %
		$10^{-4}$	72 %	46 %
	F	$10^{-5}$	30 %	22 %
		$3 \cdot 10^{-5}$	43 %	29 %
20	G	$10^{-5}$	35 %	22 %
		$3 \cdot 10^{-5}$	48 %	37 %

1 - 3<sup>a</sup>) Determinación de las toxicidades agudas:

La toxicidad aguda de las sustancias a investigar se determinó en ratones (tiempo de observación: 14 días) después de la administración por vía oral o intravenosa. Se calculó la DL<sub>50</sub> (dosis letal para el 50%) a partir del porcentaje de animales que murieron dentro del tiempo de observación, después de diferentes dosis.

Sustancia	DL <sub>50</sub>
A	62 mg/kg intravenosa 460 mg/kg oral
B	47 mg/kg intravenosa
C	> 50 mg/kg intravenosa (murieron 0 de 5 animales) > 500 mg/kg oral (murieron 0 de 5 animales)

Por consiguiente, los nuevos compuestos de la fórmula general I, obtenidos según la invención, son especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades coronarias y de la hipertensión.

Para la administración farmacéutica, los compuestos de la fórmula general I preparados según la invención se transforman, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, para obtener las formas de preparación ge

1 lénicas habituales, tales como tabletas, grageas, polvos, suspensiones, soluciones o supositorios. La dosis individual es en el caso de adultos de 50 a 250 mg.

Los siguientes ejemplos sirven para una ilustración más detallada de la invención. La estructura química de los nuevos compuestos se confirmó mediante espectros IR (infrarrojos), UV (ultravioleta) y RMN (resonancia magnética nuclear) y mediante análisis elemental.

Ejemplo 1

10 2-Metil-3- [4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-fenil]-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

15 a) 2-Metil-3- [4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil]-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

2,8 g (10 milimoles) de 2-metil-3-(4-hidroxi-fenil)-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona se disuelven en 20 ml de dimetilsulfóxido y se mezclan con agitación con 1,35 g (10 milimoles  $\pm$  20 %) de ter-butolato potásico, precipitándose inmediatamente la sal potásica. Después se añaden 2,8 ml de epibromhidrina y se agita a la temperatura ambiente hasta reacción cuantitativa. A continuación se vierte sobre hielo/agua, y el producto final resultante en forma cristalina se filtra con succión, se lava bien con agua y se seca.

1 - Rendimiento: 2,86 g (85 % de la teoría)  
 Punto de fusión: 153-155°C  
 C H N O (337,37)  
 19 20 4  
 Calculado : C 71,20 H 5,68 N 4,15  
 Encontrado: 71,14 5,65 4,10

5

b) 2-metil-3- [4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-fe-  
 nil]-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

10 2,55 g (7,5 milimoles) del epóxido obtenido en a) se ca-  
 lientan a 120°C en un tubo-bomba de acero con 25 ml de  
 ter-butilamina. Al cabo de un tiempo de reacción de 2  
 horas está terminada la reacción, y después de separar  
 por destilación en vacío la amina en exceso, el residuo  
 granular resultante se recristaliza en acetona/éter.

15

Rendimiento: 2,1 g (70 % de la teoría)  
 Punto de fusión: 130-131°C

C H N O (410,51)  
 24 30 2 4

Calculado : C 70,22 H 7,32 N 6,82

Encontrado: 69,90 7,29 6,75

20

25

16127

1 Ejemplo 2

2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenil-N-etil-etilamino)-propoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

1,4 g (5 milimoles) de la 2-metil-3- $\sphericalangle$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-  
 5 -fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona obtenida en el  
 ejemplo 1a se hacen reaccionar a 140°C con 1,5 g de 3,4-di-  
 metoxifenil-N-etil-etilamina. Después de reacción cuantita-  
 tiva, el producto bruto así obtenido se purifica en una co-  
 10 lumna de gel de sílice (tamaño de granos: 0,2-0,5 mm, agen-  
 te eluyente: cloroformo:metanol = 19:1). El producto obte-  
 nido después de la concentración por evaporación se disuel-  
 ve en acetona y se precipita como oxalato con ácido oxálico  
 etéreo.

Rendimiento: 76,5 % de la teoría (como oxalato)

15 Punto de fusión: 152-155°C (en metanol)

$C_{34}H_{40}N_2O_{10}$  (636,70)

Calculado : C 64,14 H 6,33 N 4,40

Encontrado: 63,86 6,46 4,36

20 Ejemplo 3

2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-(3,4-dimetoxifenil-N-metil-etilamino)-  
 -propoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

25 a) 2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil-7-metoxi-isoqui-  
 noleín-1(2H)-ona

1 2,8 g (10 milimoles) de 2-metil-3-(4-hidroxi-fenil)-7-  
 -metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona se disuelven en 20 ml de  
 dimetilsulfóxido y se mezclan con agitación con 1,35 g  
 (10 milimoles + 20 %) de ter-butilato potásico, precipi  
 5 tando inmediatamente la sal potásica. Después se añaden  
 2,8 ml de 1-bromo-3-cloropropano y se agita a la tempe-  
 ratura ambiente hasta reacción cuantitativa. A continua  
 ción se vierte sobre hielo/agua, se extrae con acetato  
 de etilo, y los extractos orgánicos reunidos, después de  
 10 secado sobre sulfato sódico, se concentran por evapora-  
 ción en vacío. De ello resulta un aceite incoloro, que  
 solidifica en forma cristalina y se recristaliza en ace-  
 tona/éter.

Rendimiento: 3,2 g (89,6 % de la teoría)

Punto de fusión: 102 - 104°C

15 
$$\begin{array}{cccc} \text{C} & \text{H} & \text{ClNO} & \\ 20 & 20 & 3 & (357,83) \end{array}$$

Calculado : C 67,13 H 5,63 N 3,91 Cl 9,90

Encontrado: 66,97 5,61 3,96 9,65

20 b) 2-Metil-3- [4-(3-(3,4-dimetoxifenil-N-metil-etilamino)-  
 -propoxi)-fenil]-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

1,8 g (5 milimoles) del cloruro de propilo obtenido en  
 a) se mezclan con 1,8 g de 3,4-dimetoxifenil-N-metil-  
 -etilamina y se hacen reaccionar a 140°C. Después de  
 reacción cuantitativa, el producto bruto así obtenido

1 se purifica en una columna de gel de sílice (tamaño de granos: 0,2-0,5 mm; agente eluyente: cloroformo:metanol = 19:1). El producto obtenido después de la concentración por evaporación se disuelve en acetona y se precipita como clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo.

5 Rendimiento: 1,45 g (52,2 % de la teoría) como clorhidrato

Punto de fusión: 155-160°C (en acetona)

C H ClN O (553,09)  
31 37 2 5

10 Calculado: C 67,32 H 6,74 N 5,07 Cl 6,41  
Encontrado: 67,00 6,84 4,98 6,31

#### Ejemplo 4

15 2-Metil-3-[4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenil]-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

20 Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 2-metil-3-[4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil]-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona e isopropilamina. La temperatura de reacción es de 50°C.

Rendimiento: 63 % de la teoría

Punto de fusión: 140 - 142°C

C H N O (396,48)  
23 28 2 4

25 Calculado: C 69,68 H 7,12 N 7,06  
Encontrado: 69,38 7,14 7,10

1 Ejemplo 5

2-Metil-3- $\int$ 4-(2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifeniletilamino)-propoxi)-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

5 Preparada de modo análogo al del ejemplo 2, a partir de 2-metil-3- $\int$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y 3,4-dimetoxifeniletilamina.

Rendimiento: 71 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 208 - 210°C (en acetona)

C H N O (608,64)  
32 36 2 10

10

Calculado: C 63,14 H 5,96 N 4,59

Encontrado: 62,68 5,90 4,49

Ejemplo 6

15 2-Metil-3- $\int$ 2-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

20 Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 2-metil-3- $\int$ 2-(2,3-epoxipropoxi)-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona e isopropilamina.

Rendimiento: 82,8 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 216 - 218°C (en metanol)

C H N O (486,50)  
25 30 2 8

Calculado: C 61,72 H 6,22 N 5,76

25

Encontrado: 61,70 6,33 6,18

1 Ejemplo 7

2-Metil-3- $\sphericalangle$ 2-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-4-metoxi-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de  
5 2-metil-3- $\sphericalangle$ 2-(2,3-epoxipropoxi)-4-metoxi-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona e isopropilamina. La temperatura de reacción es de 200°C.

Rendimiento: 88 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 165 - 168°C (en metanol)

10 C H N O (516,55)  
26 32 2 9

Calculado: C 60,45 N 6,24 N 5,42

Encontrado: 61,28 6,16 5,38

15 Ejemplo 8

2-Metil-3- $\sphericalangle$ 2-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-4-metoxi-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 2-  
20 -metil-3- $\sphericalangle$ 2-(2,3-epoxipropoxi)-4-metoxi-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y ter-butilamina.

Rendimiento: 90% de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 115 - 120°C (en acetona/éter)

25 C H N O (530,55)  
27 34 2 9

1 - Calculado: C 61,12 H 6,46 N 5,28  
 Encontrado: 60,91 6,32 5,19

Ejemplo 9

5 2-Metil-3- $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-fenil]-6,7-dimetoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 2-metil-3- $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil]-6,7-dimetoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y ter-butilamina.

10 Rendimiento: 65 % de la teoría

Punto de fusión: 165 - 166°C (en acetona/éter)

C H N O (440,53)  
 25 32 2 5

Calculado: C 68,15 H 7,32 N 6,36

15 Encontrado: 67,70 7,23 6,41

Ejemplo 10

20 2-Metil-3- $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenil]-6,7-dimetoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 2-metil-3- $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil]-6,7-dimetoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona e isopropilamina.

Rendimiento: 81 % de la teoría

Punto de fusión: 206 - 207°C (en acetona/éter)

25  
 16127

1 C H N O (426,50)  
24 30 2 5

Calculado: C 67,58 H 7,09 N 6,57

Encontrado: 67,36 7,02 6,63

5 Ejemplo 11

2-Metil-3- $\int$ 3-metoxi-4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

10 Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 2-metil-3- $\int$ 3-metoxi-4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona e isopropilamina.

Rendimiento: 77 % de la teoría

Punto de fusión: 144 - 146°C (en acetona)

C H N O (426,50)  
24 30 2 5

15 Calculado: C 67,58 H 7,09 N 6,57

Encontrado: 67,35 7,15 6,76

Ejemplo 12

20 2-Metil-3- $\int$ 3-metoxi-4-(2-hidroxi-3-(2-metoxifeniletilamino)-propoxi)-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

Preparada de modo análogo al del ejemplo 2, a partir de 2-metil-3- $\int$ 3-metoxi-4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y 2-metoxifeniletilamina.

25 Rendimiento: 56 % de la teoría (como oxalato)

1 Punto de fusión: 197 - 199°C (en metanol)

C H N O (608,65)  
32 36 2 10

Calculado: C 63,18 H 6,04 N 4,60

Encontrado: 63,40 6,11 4,56

5

Ejemplo 13

2-Metil-3- $\int$ 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenetil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

10 Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 2-metil-3- $\int$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenetil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona e isopropilamina.

Rendimiento: 77 % de la teoría

Punto de fusión: 137 - 139°C (en acetona/éter)

15 Calculado: C 70,75 H 7,59 N 6,60

Encontrado: 70,40 7,48 6,61

Ejemplo 14

20 2-Metil-3- $\int$ 3-metoxi-4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenetil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 2-metil-3- $\int$ 3-metoxi-4-(2,3-epoxipropoxi)-fenetil $\int$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona e isopropilamina.

25 Rendimiento: 80 % de la teoría

1 ~~Punto de fusión:~~ 162 - 164°C (en acetona/éter)

C H N O (454,56)  
26 24 2 5

Calculado: C 68,70 H 7,54 N 6,16

Encontrado: 68,60 7,54 6,03

5

Ejemplo 15

2-Metil-3- $\sphericalangle$ 3-metoxi-4-(3-(2-orto-metoxi-fenil-etilamino)-  
-2-hidroxi)-propoxi)-fenetil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-  
-ona

10

Preparada de modo análogo al del ejemplo 2, a partir de 2-  
-metil-3- $\sphericalangle$ 3-metoxi-4-(2,3-epoxipropoxi)-fenetil-7-metoxi-  
-isoquinoleín-1(2H)-ona y 2-metoxi-fenil-etilamina.

Rendimiento: 74 % de la teoría

Punto de fusión: 117 - 118°C (en acetona)

15

C H N O (546,67)  
32 38 2 6

Calculado: C 70,30 H 7,01 N 5,13

Encontrado: 70,20 7,03 5,04

20

Ejemplo 16

2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-fenil-  
-isoquinoleín-1(2H)-ona

25

Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 2-  
-metil-3- $\sphericalangle$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil-isoquinoleín-1(2H)-

1 -ona y ter-butilamina.

Rendimiento: 84 % de la teoría

Punto de fusión: 130 - 132°C (en acetona/éter)

C H N O (380,48)  
23 28 2 3

5 Calculado: C 72,61 H 7,42 N 7,36

Encontrado: 72,80 7,48 7,22

Ejemplo 17

10 2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-metoxifenil-N-metil-etilamino)-propoxi)-fe-  
nil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-  
-metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-  
-1(2H)-ona y 4-metoxifenil-N-metil-etilamina.

15 Rendimiento: 75 % de la teoría (como clorhidrato)

Punto de fusión: 229 - 230°C (en acetona/éter)

C H Cl N O (523,07)  
30 35 2 4

Calculado: C 68,88 H 6,75 N 5,36 Cl 6,78

Encontrado: 68,60 6,70 5,36 6,82

20

Ejemplo 18

2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-(3,4,5-trimetoxifenil-N-metil-etilamino)-  
-propoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

25 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-

1 --metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-  
-1(2H)-ona y 3,4,5-trimetoxifenil-N-metil-etilamina.

Rendimiento: 53 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 224 - 225°C (en metanol)

C H N O (636,68)

34.40 2.10

5

Calculado: C 64,13 H 6,33 N 4,40

Encontrado: C 63,71 H 6,19 N 4,55

Ejemplo 19

10 2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-(2-hidroxi-3-orto-cresil-propilamino)-pro-  
poxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-  
-metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-  
-1(2H)-ona y 2-hidroxi-3-orto-cresil-propilamina.

15

Rendimiento: 70 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 178 - 182°C (en metanol)

C H N O (592,65)

32.36 2.9

Calculado: C 64,85 H 6,12 N 4,73

20 Encontrado: C 64,50 H 6,21 N 4,66

25

1 Ejemplo 20

2-Metil-3- $\square$ 4-(3-(2-hidroxi-3-para-cresil-propilamino)-propoxi)-fenil $\square$ 7-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

5 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-metil-3- $\square$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil $\square$ 7-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y 2-hidroxi-3-para-cresil-propilamina.

Rendimiento: 64 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 195 - 197°C (en metanol)

$C_{32}H_{36}N_2O_9$  (592,65)

10

Calculado: C 64,85 H 6,12 N 4,73

Encontrado: 64,70 6,13 4,83

Ejemplo 21

15 2-Metil-3- $\square$ 4-(3-(2-hidroxi-3-orto-metoxifenoxi-propilamino)-propoxi)-fenil $\square$ 7-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

20 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-metil-3- $\square$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil $\square$ 7-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y 2-hidroxi-3-orto-metoxi-fenoxi-propilamina.

Rendimiento: 77 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 156 - 158°C (en metanol)

$C_{32}H_{36}N_2O_{10}$  (608,65)

25

Calculado: C 63,14 H 5,96 N 4,60

Encontrado: 62,78 5,74 4,59

1 Ejemplo 22

2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-(2-hidroxi-3-para-metoxifenoxi-propilamino)-propoxi)-fenil $\sphericalangle$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

5 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil $\sphericalangle$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y 2-hidroxi-3-para-metoxifenoxi-propilamina.

Rendimiento: 77 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 172 - 175°C (en metanol)

$C_{32}H_{36}N_2O_{10}$  (608,65)

10

Calculado: C 63,14 H 5,96 N 4,60

Encontrado: 62,92 5,91 4,46

Ejemplo 23

15 2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-(2-metoxifenil-etilamino)-propoxi)-fenil $\sphericalangle$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

20 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil $\sphericalangle$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y 2-metoxifenil-etilamina.

Rendimiento: 67 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 216 - 218°C (en metanol)

$C_{31}H_{34}N_2O_8$  (562,60)

Calculado: C 66,18 H 6,09 N 4,98

25

Encontrado: 66,10 6,18 4,85

1 Ejemplo 24

2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-(3-aminopropilamino)-propoxi)-fenil]-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

5 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil]-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y 1,3-diaminopropano.

Rendimiento: 50,8 % de la teoría (como dioxalato)

Punto de fusión: 220 - 225°C (en metanol)

10 C H N O (575,56)  
27 33 3 11

Calculado: C 58,50 H 5,95 N 6,45

Encontrado: 58,33 5,87 6,30

Ejemplo 25

15 2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-(2-hidroxi-3-fenoxi-propilamino)-propoxi)-fenil]-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

20 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil]-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y 2-hidroxi-3-fenoxi-propilamina.

Rendimiento: 73 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 170 - 175°C (en metanol)

25 C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (578,60)

Calculado: C 64,35 H 5,92 N 4,84

Encontrado: 63,70 5,96 4,89

1 Ejemplo 26

2-Metil-3- $\square$ 4-(3-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-propoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

5 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-metil-3- $\square$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y 2-hidroxi-2-fenil-etilamina.

Rendimiento: 74 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 215 - 220°C (en metanol)

$C_{30}H_{32}N_2O_8$  (458,55)

10

Calculado: C 65,68 H 5,88 N 5,11

Encontrado: 65,83 5,88 5,26

Ejemplo 27

15 2-Metil-3- $\square$ 4-(3-(2-amino-etilamino)-propoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

20 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-metil-3- $\square$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y 1,2-diamino-etano.

Rendimiento: 73 % de la teoría (como dioxalato)

Punto de fusión: 235 - 240°C (en metanol)

$C_{26}H_{31}N_3O_{11}$  (561,56)

Calculado: C 55,61 H 5,56 N 7,46

25 Encontrado: 55,87 5,64 7,38

1 Ejemplo 28

2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-(3-meta-toluidin-propilamino)-propoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

5 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y 3-meta-toluidinpropilamina.

Rendimiento: 50 % de la teoría (como clorhidrato)

Punto de fusión: 204 - 205°C (en acetona)

$C_{30}H_{36}ClN_3O_3$  (522,16)

10

Calculado: C 69,00 H 6,95 N 8,05 Cl 6,79

Encontrado: 68,90 7,12 8,03 6,80

Ejemplo 29

15 2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-(2-isopropiloxicarboniletilamino)-propoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

20

Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona y éster isopropílico de ácido  $\beta$ -aminopropiónico.

Rendimiento: 53 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 174 - 175°C (en acetona)

$C_{28}H_{34}N_2O_9$  (542,58)

25

Calculado: C 61,08 H 6,32 N 5,16

16127

Encontrado: 61,70 6,53 5,23

1 Ejemplo 30

2-Metil-3- $\square$ 4-(3-(3-isobutiloxicarboniletilamino)-propoxi)-  
fenil $\square$ 7-7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

5 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 2-  
-metil-3- $\square$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil $\square$ 7-7-metoxi-isoquinoleín-  
-1(2H)-ona y éster isobutílico de ácido  $\beta$ -aminopropiónico.

Rendimiento: 22 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 190 - 195°C (en acetona)

C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (556,62)

10

Calculado: C 62,57 H 6,52 N 5,03

Encontrado: 62,90 6,66 5,03

Ejemplo 31

15 6-Metil-7- $\square$ 4-(2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxi-fenil-N-metil-eti-  
lamino)-propoxi-fenil $\square$ 1,6-naftiridin-5(6H)-ona

20 Preparada de modo análogo al del ejemplo 2, a partir de 6-  
-metil-7- $\square$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil $\square$ 1,6-naftiridin-5(6H)-  
-ona y 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-etilamina.

Rendimiento: 70 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 85 - 95°C

C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (593,6)

Calculado: C 62,72 H 5,94 N 7,08

Encontrado: 62,22 5,95 6,98

25

1 Ejemplo 32

6-Metil-7- $\int$ 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenil $\int$ -  
-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

5 Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 6-  
-metil-7- $\int$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil $\int$ -1,6-naftiridin-5(6H)-  
-ona e isopropilamina.

Rendimiento: 92 % de la teoría

Punto de fusión: 135 - 139°C

C H N O (367,46)  
21 25 3 2

10

Calculado: C 68,64 H 6,86 N 11,44

Encontrado: 67,03 6,69 11,39

Ejemplo 33

15 6-Metil-7- $\int$ 4-(2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenil-etilamino)-  
-propoxi)-fenil $\int$ -1,6-naftiridin-5(6H)-ona

20 Preparada de modo análogo al del ejemplo 2, a partir de 6-  
-metil-7- $\int$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil $\int$ -1,6-naftiridin-5(6H)-  
-ona y 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina.

Rendimiento: 64 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 82 - 95°C

C H N O (579,60)  
30 33 3 9

Calculado: C 62,17 H 5,74 N 7,25

25

Encontrado: 61,56 5,80 6,32

1 Ejemplo 34

6-Metil-7- $\int$ 4-(2-hidroxi-3-(4-metoxifenil-N-metil-etilamino)-propoxi)-fenil $\int$ -1,6-naftiridin-5(6H)-ona

5 Preparada de modo análogo al del ejemplo 2, a partir de 6-metil-7- $\int$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil $\int$ -1,6-naftiridin-5(6H)-ona y 2-(4-metoxifenil)-N-metil-etilamina.

Rendimiento: 61 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 66 - 73°C

$C_{30}H_{33}N_3O_8$  (563,60)

10

Calculado: C 63,93 H 5,90 N 7,45

Encontrado: 63,94 5,75 7,14

Ejemplo 35

15 6-Metil-7- $\int$ 4-(2-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil-N-metil-etilamino)-propoxi)-fenil $\int$ -1,6-naftiridin-5(6H)-ona

20 Preparada de modo análogo al del ejemplo 2, a partir de 6-metil-7- $\int$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil $\int$ -1,6-naftiridin-5(6H)-ona y 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-N-metil-etilamina.

Rendimiento: 35,5 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 87 - 95°C

$C_{32}H_{37}N_3O_{10}$  (623,7)

25

Calculado: C 61,63 H 5,98 N 6,74

Encontrado: 61,38 5,84 6,77

1 Ejemplo 36

6-Metil-7- $\square$ 4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-fenil $\square$ -  
-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

5

Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 6-  
-metil-7- $\square$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil $\square$ -1,6-naftiridin-5(6H)-  
-ona y ter-butilamina.

Rendimiento: 41 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 248 - 250°C

C H N O (471,5)  
24 29 3 7

10

Calculado : C 61,14 H 6,20 N 8,91

Encontrado: 60,70 6,42 8,89

Ejemplo 37

15

6-Metil-7- $\square$ 4-(2-hidroxi-3-dietilamino-propoxi)-fenil $\square$ -1,6-  
-naftiridin-5(6H)-ona

Preparada de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 6-  
-metil-7- $\square$ 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil $\square$ -1,6-naftiridin-5(6H)-  
-ona y dietilamina.

20

Rendimiento: 70 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 143 - 145°C

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (471,4)

Calculado : C 61,14 H 6,20 N 8,91

Encontrado: 61,22 6,25 9,01

25

1 Ejemplo 38

6-Metil-7- $\sphericalangle$ 4-(3-(3,4-dimetoxi-fenil-N-metil-etilamino)-  
-propoxi)-fenil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

5 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 6-  
-metil-7- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil-1,6-naftiridin-5(6H)-  
-ona y 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-etilamina.

Rendimiento: 45 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 167 - 170°C

$C_{31}H_{35}N_3O_8$  (577,6)

10

Calculado: C 64,46 H 6,11 N 7,27

Encontrado: 64,45 6,16 7,05

Ejemplo 39

15 6-Metil-7- $\sphericalangle$ 4-(3-(4-metoxifenil-N-metil-etilamino)-propoxi)-  
-fenil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

20 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3, a partir de 6-  
-metil-7- $\sphericalangle$ 4-(3-cloropropoxi)-fenil-1,6-naftiridin-5(6H)-  
-ona y 2-(4-metoxifenil)-N-metil-etilamina.

Rendimiento: 45 % de la teoría (como oxalato)

Punto de fusión: 188 - 190°C

$C_{30}H_{33}N_3O_7$  (547,6)

Calculado: C 65,80 H 6,07 N 7,67

25

Encontrado: 66,72 5,85 7,74

1 Ejemplo 40

2-Metil-3- $\square$ 4-(3-(4-metoxifenil-N-metil-etilamino)-propoxi)-  
-fenil $\square$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

2,5 g (5 milimoles) de ácido 2- $\square$ 4-(3-(4-metoxifeniletíl-N-  
5 -metil-amino)-propoxi)-acetofenil $\square$ -5-metoxi-benzoico se re-  
cogen en 25 ml de metilamina, y se hacen reaccionar en un  
recipiente de presión a 50°C. Después de un tiempo de reac-  
ción de 3 horas está terminada la reacción, se separa por  
destilación la metilamina en exceso, y el producto bruto  
10 así obtenido se purifica en una columna de gel de sílice  
(tamaño de granos: 0,2 - 0,5 mm, agente eluyente: cloro-  
formo:metanol = 19:1). El producto obtenido después de la  
concentración por evaporación se disuelve en acetona, y se  
precipita como clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo.  
15 Rendimiento: 1,4 g (25,6 % de la teoría) (como clorhidra-  
to)

Punto de fusión: 226 - 228°C (en acetona/éter)

C<sub>30</sub> H<sub>35</sub> ClN<sub>2</sub> O<sub>4</sub> (523,07)

20 Calculado: C 68,88 H 6,75 N 5,36 Cl 6,78  
Encontrado: 68,43 6,82 5,39 6,73

-----  
-----  
-----

25

16127

1

Ejemplo 41

2-Metil-3- $\sphericalangle$ 4-(3-(3,4-dimetoxifenil-N-metil-etilamino)-pro  
poxi)-fenil $\sphericalangle$ -7-metoxi-isoquinoleín-1(2H)-ona

5

Preparada de modo análogo al del ejemplo 40, a partir de  
ácido 2- $\sphericalangle$ 4-(3-(3,4-dimetoxi-fenil-etil-N-metil-amino)-pro  
poxi)-acetofenil $\sphericalangle$ -5-metoxi-benzoico y metilamina. La tempe  
ratura de reacción es de 200°C.

Rendimiento: 31,6 % de la teoría (como clorhidrato)

Punto de fusión: 157 - 159°C (en acetona)

10

C H Cl N O (553,09)  
31 37 2 5

Calculado: C 67,32 H 6,74 N 5,07 Cl 6,41

Encontrado: 67,14 6,71 5,12 6,37

15

20

25

16127

1

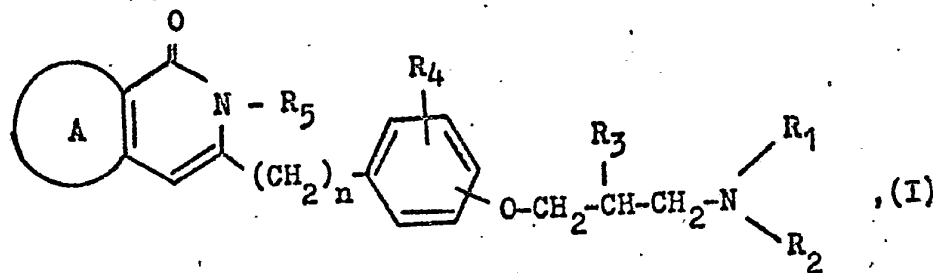
REIVINDICACIONES

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:

5

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados aminoalcoxifenílicos de la fórmula general

10

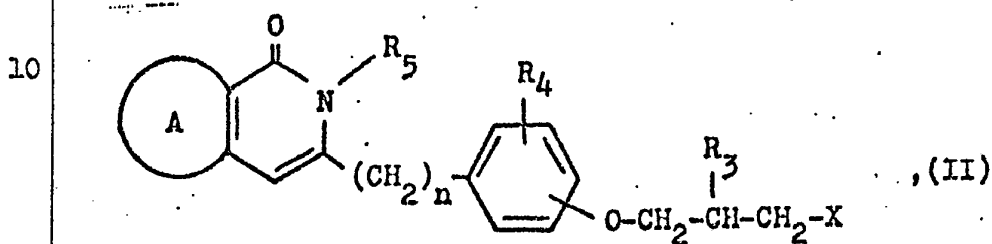


15

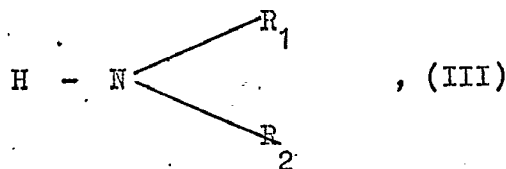
en la que A significa un radical fenilo, eventualmente no nosustituído, disustituído o trisustituído con grupos alcoxil inferiores, con grupos amino y/o con grupos nitro, o un grupo piridilo; R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior, R<sub>2</sub> significa un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoholeno saturado, de cadena recta, con 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, que en posición terminal está sustituido con un grupo amino, un grupo carbalcoxi con 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo fenilo o fenoxi, ambos de los cuales pueden

25

1 estar sustituidos una, dos o tres veces con grupos alcohilo  
 y/o alcoxi inferiores,  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o  
 el grupo hidroxilo;  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno o un  
 grupo alcohilo o alcoxi inferior,  $R_5$  significa un átomo de  
 5 hidrógeno o un grupo alcohilo inferior; y n significa el nú  
 mero 0, 1 ó 2, así como de sus sales por adición de ácido  
 fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgá  
 nicos, caracterizado porque, a) un derivado propoxifenílico  
 de la fórmula general



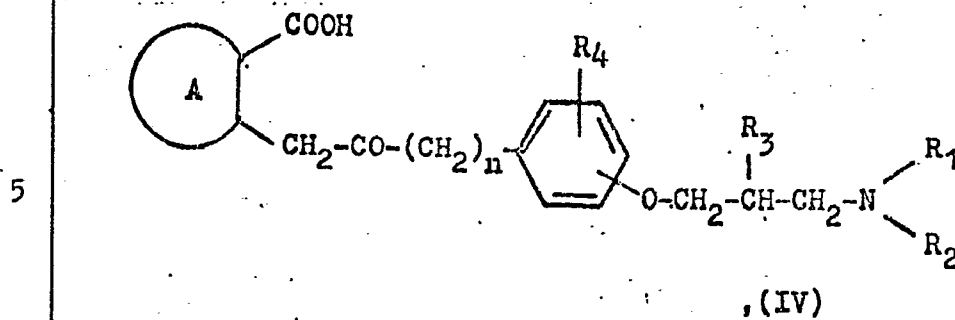
15 en la que A,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y n están definidos como al princi-  
 pio, X representa un grupo intercambiable de modo nucleófi-  
 lo, tal como un átomo de halógeno, o X conjuntamente con  
 $R_3$  representan un átomo de oxígeno, se hace reaccionar con  
 20 una amina de la fórmula general



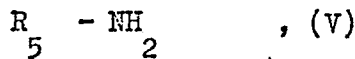
25 en la que  $R_1$  y  $R_2$  están definidos como al principio; o

129

1 b) un ácido carboxílico de la fórmula general



10 en la que A, R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> y n están definidos como al principio o sus derivados reactivos, se hacen reaccionar con una amina de la fórmula general



15 en la que R<sub>5</sub> está definida como al principio, y si se desea, el compuesto de la fórmula general I obtenido se transforma a continuación en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

25 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a tem

*Handwritten signature*

1 peraturas entre 50 y 200°C, pero de preferencia a tempera-  
turas entre 80 y 160°C.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª<sub>a</sub>  
2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo  
con empleo, como disolvente, de un exceso de la amina de la  
5 fórmula general III utilizada.

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª<sub>a</sub>  
2ª, 3ª y 4ª, caracterizado porque la reacción se lleva a  
cabo en un recipiente de presión.

6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª<sub>b</sub> y  
10 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a tem-  
peraturas entre 50 y 200°C, pero de preferencia a temperatu-  
ras entre 80 y 140°C.

7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª<sub>b</sub>,  
2ª y 6ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo  
15 con empleo, como disolvente, de un exceso de la amina de la  
fórmula general V utilizada.

8ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª<sub>b</sub>,  
2ª, 6ª y 7ª, caracterizado porque la reacción se lleva a  
cabo en un recipiente de presión.

20 9ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DE-  
RIVADOS AMINOALCOXIFENILICOS.

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

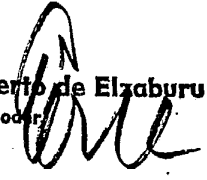
1

Esta Memoria consta de cuarenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27.DIC.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder



5

10

15

20

25

CR. 16127

