

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

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.

10 ES	11 478430	16 A1
21	FECHA DE PRESENTACION	
22	- 8 MAR. 1978	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
2643/78	10 de marzo de 1.978	SUIZA
6283/78	8 de junio de 1.978	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD 217/04 / AGAK 31/47	

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ISOQUENOLINA.

71 SOLICITANTE (S)

SANDOZ, AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

CH-4002 Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

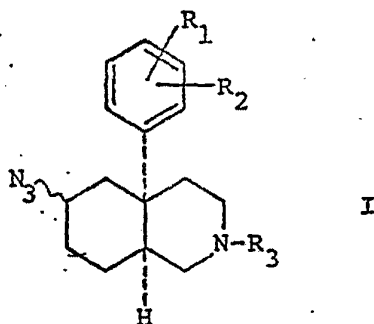
Dr. Hartmut Hauth., Dr. Paul Pfäffli

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de isoquinolina, dotadas de propiedades farmacéuticas, de fórmula I

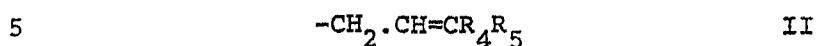


en donde R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan de los significados siguientes (i), (ii) y (iii):-

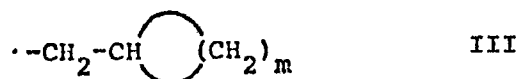
- 10
- (i) R_1 y R_2 , independientemente, son hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), trifluometilo, halógeno, o alcoxi (C_{1-4}), y
- R_3 es hidrógeno, o
- (ii) (a) R_1 y R_2 , independientemente, son hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), trifluometilo o halógeno, o
- (b) R_1 es alcoxi (C_{1-4}) y

R_2 es alquilo (C_{1-6}), trifluometilo, halógeno o alcoxi (C_{1-4}), y

R_3 es alquilo (C_{1-6}),
un radical de fórmula II,



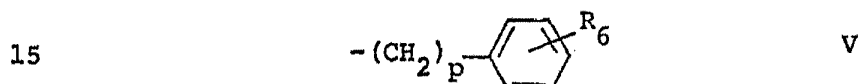
en donde R_4 y R_5 , independientemente, son hidrógeno o alquilo (C_{1-4}),
un radical de fórmula III,



10 en donde m es 2, 3 ó 4,
un radical de fórmula IV,



en donde n es 1 ó 2, o
un radical de fórmula V,



en donde p es 1 ó 2 y
 R_6 es hidrógeno, halógeno, trifluometilo, alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), amino, di[alquil (C_{1-4})]amino, alquil (C_{1-4}) amino, o
20 (iii) el grupo azido se encuentra en la posición

cis con relación al grupo fenilo,

R_1 es alcoxi (C_{1-4}) en la posición meta,

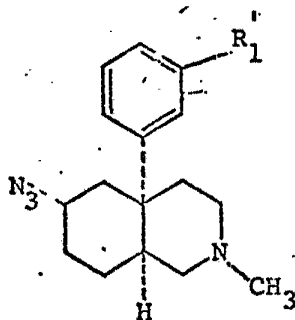
R_2 es hidrógeno, y

R_3 es metilo.

5 Cualquier mitad alquilo o alcoxi preferente-
mente tiene 1 ó 2 átomos de carbono y especialmente un
átomo de carbono. Halógeno significa flúor, cloro o
bromo. El grupo azido en la fórmula I puede ser cis
o trans con relación al grupo fenilo.

10 R_1 y R_2 preferentemente tienen un signifi-
cado que no sea halógeno. R_1 preferentemente es alcoxi
o hidrógeno. R_1 se encuentra preferentemente en la
posición meta. R_2 preferentemente es hidrógeno. R_3
preferentemente es alquilo. R_4 y R_5 preferentemente
15 son idénticas. m preferentemente es 2 ó 3. n prefe-
rentemente es 1. p preferentemente es 2.

Los compuestos preferidos son los del grupo
(iii) antes indicado que tienen la fórmula Ia



Ia

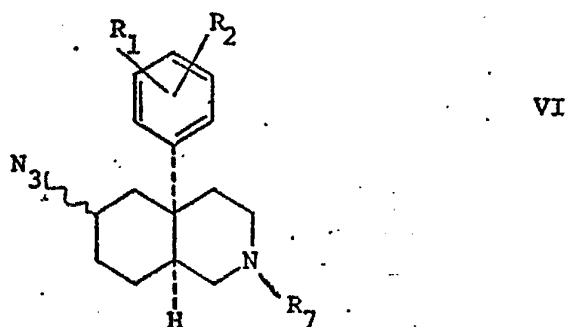
en donde R_1' es alcoxi (C_{1-4}).

Estos compuestos están incluidos en el alcance de la memoria de patente alemana para publicación 2655150, pero no han sido descritos específicamente en la misma.

5 Dichos compuestos exhiben propiedades especialmente interesantes.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, antes definido, caracterizado porque

10 a) se separa un grupo R_7 de un compuesto de fórmula VI,

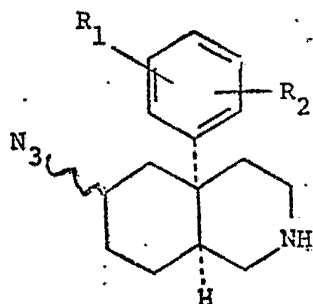


en donde R_1 y R_2 tienen los significados antes indicados en la sección i), y

R_7 es un grupo protector de amino,

15 para producir un compuesto de fórmula I en donde R_3 es hidrógeno, o

b) se alquila un compuesto de fórmula VII,



VII

en donde R_1 y R_2 tienen los significados antes indicados en la sección ii) ó iii),

para producir un compuesto de fórmula I en donde R_3 tiene un significado que no sea hidrógeno.

5

La separación de un grupo protector de amino de acuerdo con el procedimiento a) puede efectuarse en forma de por sí conocida. Preferentemente el grupo protector de amino es capaz de ser separado hidrolíticamente, especialmente bajo condiciones ácidas.

10

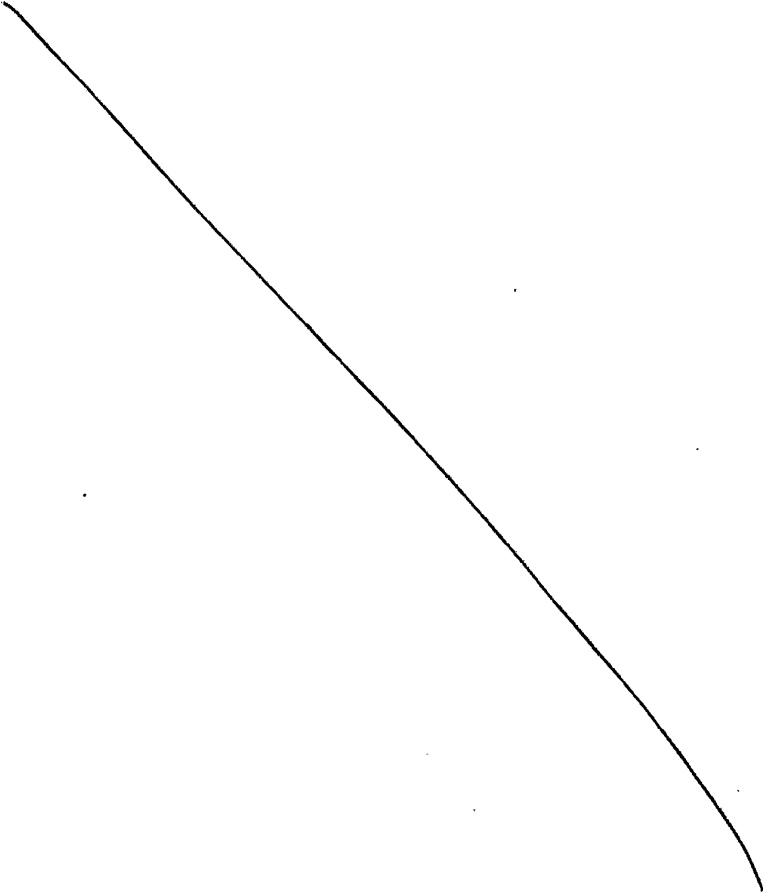
R_7 puede ser por ejemplo acilo(C_{2-11}), por ejemplo benzoilo o acetilo. Alternativamente R_7 puede ser alcoxi(C_{2-6})carbonilo o fenoxicarbonilo. Un ácido adecuado es el ácido clorhídrico. Puede hallarse presente un disolvente inerte tal como butanol. Las temperaturas adecuadas son de aprox. 50° a aprox. $100^\circ C$.

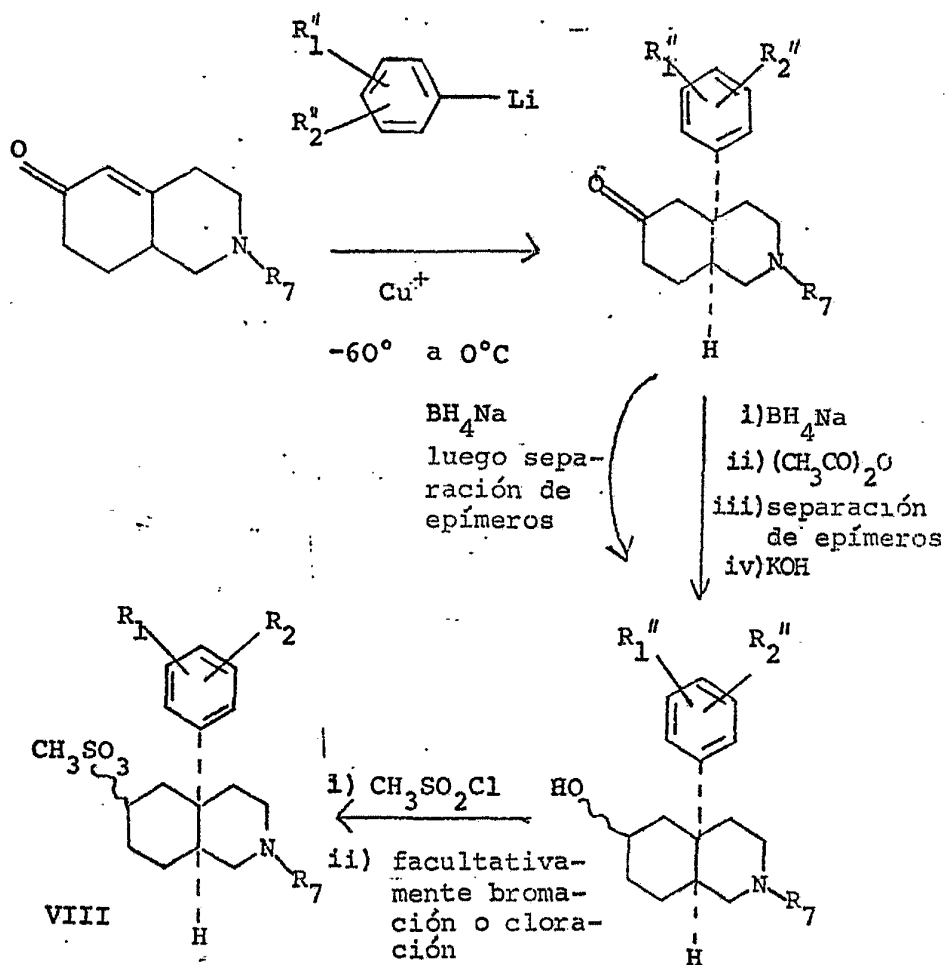
15

La alquilación del procedimiento b) puede

efectuarse en forma de por sí conocida para la alquila-
ción de una amina secundaria. Un agente de alquilación
adecuado es un tosilato, mesilato, bromuro o yoduro de
alquilo apropiado. Alternativamente cuando R_3 tiene un
5 átomo de hidrógeno ligado al átomo de carbono α del mis-
mo, y preferentemente cuando R_3 es metilo, puede usarse
la alquilación reductiva con la cetona o aldehído apio-
piado en presencia de borohidruro de sodio o dihidro-
bis-(2-metoxietoxietoxi)aluminato de sodio.

10 Los materiales de partida de fórmula VI
pueden ser obtenidos como sigue (en el esquema de
reacción R_1'' y R_2'' son R_1 y R_2 como definidas previa-
mente con la condición de que no pueden ser cloro o
bromo):-





El grupo mesiloxi de un compuesto de fórmula VIII puede ser desalojado por un grupo azida de una azida apropiada con reversión de la configuración en C_6 para proporcionar un compuesto de fórmula VI.

Los compuestos de fórmula VIII ó VI en

donde R_1 y/o R_2 son cloro o bromo pueden elaborarse convenientemente mediante cloración o bromación selectiva del anillo fenílico 4a usando convenientemente agentes de bromación o cloración aromáticos, por ejemplo tribromuro de piridinio.

Los compuestos de fórmula VII son compuestos de fórmula I en donde R_3 es hidrógeno o en otro caso son conocidos o pueden ser elaborados en forma análoga a los compuestos de fórmula I en donde R_3 es hidrógeno.

La configuración de los compuestos puede ser determinada basándose en el hecho de que cuando el sustituyente 6, por ejemplo azido e hidroxilo, se encuentra en la posición cis con relación al anillo fenílico, entonces el compuesto es más polar, al efectuarse la cromatografía sobre gel de sílice, por ejemplo usando CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente, que el epímero 6 correspondiente.

En cuanto no se describa particularmente la producción de cualquier material de partida, éste es conocido o puede ser producido o purificado mediante procedimientos conocidos o en forma análoga a procedimientos conocidos o a los procedimientos descritos en

la presente Memoria.

Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en formas de sal de adición de ácido en forma de por sí conocida y vice-versa. Los ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, maleico, oxálico, bromhídrico, tartárico, malónico y di-0,0'-p-toluoil-tartárico.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma racémica o en forma individual ópticamente activa. Las formas ópticamente activas pueden ser obtenidas mediante cristalización fraccionada de sales diastereoisoméricas, por ejemplo sus sales con ácido (+) o (-) di-0,0'-p-toluoil-tartárico.

En los ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir. Todas las proporciones son por volumen a menos que se hagan otras indicaciones.

EJEMPLO 1: (4aRS, 6RS, 8aRS)-6-azido-decahidro-4a-(3-metoxifenil)-cis-isoquinolina

(procedimiento a)

(4aRS, 6RS, 8aRS)-6-azido-2-benzoil-

5 decahidro-4a-(3-metoxifenil)-cis-isoquinolina en 40 cc de n-butanol se tratan con 40 cc de ClH 4 normal. La mezcla se agita a 90° durante 72 horas, se enfría y se extrae con hexano. Las fases acuosas se alcalinizan con CO₃Na₂ al 10% (por peso) y se extraen con CH₂Cl₂/C₂H₅OH
10 (8:2). Los extractos se evaporan y se cromatografían sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₄OH concentrado (95:4,5:0,5) como eluyente. Se obtiene el compuesto del título con un P.E. de 113-115° (sal ClH) (de acetona/éter).

El material de partida se obtiene como sigue:-

15 a) Una mezcla de 600 cc de tetrahydrofurano absoluto, 112,2 g de 3-bromoanisol y 661 mg de hidroquinona se trata bajo nitrógeno a -65° con 278 cc de butilo-litio 2,2 normal, se mantiene a -50° durante 30 minutos y luego se trata con 57,13 g de yoduro de cobre (I), se agita
20 a -43° durante 30 minutos y luego se trata con 1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2-benzoil-6(2H)-isoquinolinona. La mezcla se calienta hasta 0° durante 2 horas, se mantiene a 0° durante 16 horas y luego se sigue elaborando

para obtener 2-benzoil-octahidro-4a-(3-metoxifenil)-cis-6(2H)-isoquinolona. P.F. 78° (de metanol).

b) 72,6 g de 2-benzoil-octahidro-4a-(3-metoxifenil)-cis-6(2H)-isoquinolona en 200 cc de CH₃OH se reducen a 0° con 2,84 g de BH₄Na durante 2 horas. Se añaden 20 cc de acetona y 200 cc de H₂O y la mezcla se extrae continuamente con cloruro de metileno para proporcionar, después de la elaboración posterior, una mezcla de los derivados 6-hidroxi en forma de aceite. Estos se aceticilan con 190 cc de anhídrido acético en 100 cc de piridina. La mezcla se sigue elaborando cuidadosamente para obtener un aceite. El aceite se trata con 80 cc de acetona y 50 cc de éter, con lo cual cristaliza la (4aRS, 6SR, 8aRS)-6-acetoxi-2-benzoil-decahidro-4a-(3-metoxifenil)-cis-isoquinolina (P.F. 133-135°).

La cromatografía del licor madre sobre gel de sílice y la elución con CH₂Cl₂ + 0,5 - 1 % de CH₃OH proporciona (4aRS, 6RS, 8aRS)-6-acetoxi-2-benzoil-decahidro-4a-(3-metoxifenil)-cis-isoquinolina (P.F. 124-125° después de cristalizar a partir de acetato de etilo/éter).

c) Una suspensión de 40,8 g de (4aRS, 6SR, 8aRS)-6-

acetoxi-2-benzoil-decahidro-4a-(3-metoxifenil)-cis-
isoquinolina en 200 cc de CH_3OH y 50 cc de CH_2Cl_2 se
agita y se trata con 100 cc de KOH 2 normal en $\text{CH}_3\text{OH}/$
 H_2O (9:1). Después de 90 minutos, la mezcla de la re-
5 acción se evapora, se recoge en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (9:1),
se lava con agua, se seca y se evapora para obtener
(4aRS, 6SR, 8aRS) -2-benzoil-decahidro-6-hidroxi-4a-
(3-metoxifenil)-cis-isoquinolina en forma de espuma
incolora.

10 d) 44,3 g de (4aRS, 6SR, 8aRS) -2-benzoil-decahidro-
6-hidroxi-4a-(3-metoxifenil)-cis-isoquinolina en 300 cc
de tetrahidrofurano absoluto y 60 cc de trietilamina
se agitan y se enfrian y se tratan con 11,4 cc de
cloruro de metanosulfonilo en 100 cc de tetrahidrofurano
15 absoluto. Después de una hora, la mezcla de la reacción
se vierte sobre hielo y se extrae con CH_2Cl_2 .

La concentración bajo un vacío proporciona
(4aRS, 6SR, 8aRS) -2-benzoil-decahidro-6-mesiloxi-4a-
(3-metoxifenil)-cis-isoquinolina. P.F. 142-143° (de
20 éter de petróleo).

e) 3,8 g de azida de sodio, 12,8 g de (4aRS, 6SR, 8aRS)-
2-benzoil-decahidro-6-mesiloxi-4a-(3-metoxifenil)-cis-

isoquinolina y 60 cc de DMSO se agitan durante 6 horas a 80° bajo nitrógeno. La mezcla se reparte entre tolueno y agua. La fase orgánica se evapora para obtener (4aRS, 6RS, 8aRS)-6-azido-2-benzoil-decahidro-4a-
5 (3-metoxifenil)-cis-isoquinolina.

EJEMPLO 2: (4aRS, 6RS, 8aRS)-6-azido-decahidro-2-metil-4a-(3-metoxifenil)-cis-isoquinolina
(procedimiento b)

28,6 g de (4aRS, 6RS, 8aRS)-6-azido-2-
10 benzoil-decahidro-4a-(3-metoxifenil)-cis-isoquinolina y 100 cc de solución acuosa de formaldehído al 35% en 300 cc de C₂H₅OH se agitan con 19 g de BH₄Na. Después de 30 minutos se añade agua de hielo y la mezcla se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos proporcionan el compues-
15 to del título. P.F. (hidrogenmaleato) 155° de acetona/éter; (sal ClH) a partir de 190° (descomposición).

11,88 g del compuesto del título y 15,96 g de ácido di-O,O'-p-toluoil-L(+)-tartárico se disuelven en metanol caliente, se filtra y se deja a temperatura
20 ambiente para formar cristales. Los cristales se recogen, se lavan con metanol frío y se secan. Los cristales se recrystalizan cuatro veces de metanol. El

tratamiento con NaOH 2 normal y CH_2Cl_2 proporciona la base libre del isómero (-) del compuesto del título, $[\alpha]_D^{20} = -24,3^\circ$ (c = 0,5 en piridina), la que se convierte en el clorhidrato. P.F. 170-172° $[\alpha]_D^{20} = -50,3^\circ$ (c = 0,5 en H_2O).

El isómero (+) del compuesto del título se obtiene en forma análoga mediante cristalización fraccionada de la sal de ácido di-0,0'-toluoil-D(-)-tartárico. $[\alpha]_D^{20}$ (base libre) = +24,1 (c = 0,5 en piridina); (clorhidrato) = + 48,6° (c = 0,5 en H_2O).

EJEMPLO 3: (4aRS, 6RS, 8aRS)-6-azido-decahidro-2-metil-4a-(3-metoxifenil)-cis-isoquinolina
(procedimiento b)

1,43 g de (4aRS, 6RS, 8aRS)-6-azido-decahidro-4a-(3-metoxifenil)-cis-isoquinolina en 25 cc de acetona y 25 cc de CH_3OH como disolvente se tratan con 0,95 cc de N-etil-diisopropilamina como agente de condensación, 0,91 g de yoduro de potasio y 0,1 cc de yoduro de metilo. La mezcla se calienta hasta 50° bajo nitrógeno. Después de 20 horas, la mezcla se sigue elaborando para obtener el compuesto del título. P.F. (sal ClH) 190° (descomposición).

Procediendo en forma análoga a la descrita anteriormente se producen los compuestos de fórmula I siguientes:--

	Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	Configuración ¹⁾	P.F. ²⁾	Producción análoga al ejemplo
5	4	3-OCH ₃	H	H	6-SR	138-41 ^{o4)}	1
	5	4-OCH ₃	H	H	6-RS	5)	1
	6	4-OCH ₃	H	H	6-SR	5)	1
10	7	3-OCH ₃	4-Br	H	6-RS		
	8	3-OCH ₃	4-Br	CH ₃	6-RS	>240 ^{o3)}	2,3
	9	3-OC ₂ H ₅	H	H	6-RS		1
	10	3-OC ₂ H ₅	H	CH ₃	6-RS	>184 ^{o3)}	2,3
	11	3-O-isoC ₃ H ₇	H	H	6-RS	113-114 ^o	1
15	12	3-O-isoC ₃ H ₇	H	CH ₃	6-RS	188-9 ^o	2,3
	13	3-CH ₃	H	H	6-RS	212-214 ^o	1
	14	3-CH ₃	H	CH ₃	6-RS	>180 ^{o3)}	2,3
	15	3-CH ₃	H	H	6-SR		1
	16	3-CH ₃	H	CH ₃	6-SR	185 ^{o3)}	2,3
20	17	H	H	H	6-RS		1
	18	H	H	CH ₃	6-RS	190 ^{o3)}	2,3

- 1) 6-RS = isómero (4aRS, 6RS, 8aRS)
- 6-SR = isómero (4aRS, 6SR, 8aRS)
- 2) sal ClH a menos que se hagan otras indicaciones
- 3) descomposición
- 5 4) hidrogenmalonato
- 5) hidrogenfumarato mezcla de isómeros 6RS/SR
188° (descomposición).

Los compuestos de fórmula I exhiben una actividad analgésica como lo demuestran los ensayos estándar, por ejemplo el experimento de contorsión por fenilbenzoquinona en ratones al administrarse de 0,5 a 50 mg/kg de los compuestos por vía p.o., y el experimento del tirón de la cola en ratones al administrarse de 0,5 a 100 mg/kg de los compuestos por vía s.c. y p.o.

Los compuestos de fórmula Ia exhiben una actividad analgésica notable en los ensayos antes indicados como también una actividad notable al ser administrados oralmente, por ejemplo en el experimento del dolor artrítico en la rata durante un período de 1 a 5 horas al administrarse los compuestos a razón de 1 a 10 mg/kg p.o. Parece que estos compuestos tam-

bién son bien tolerados por ratones y ratas a dosis de 50 a 100 mg/kg. Además parece que estos compuestos exhiben menos efectos dependientes de la morfina de lo que podría esperarse para tales compuestos, como lo indican las propiedades siguientes:-

5 i) Estos compuestos no parecen ligarse selectivamente a los receptores de opiato del cerebro de la rata. En los ensayos estándar para indicar la inhibición de la unión específica de ^3H -naloxona a las membranas del cerebro
10 de la rata, por ejemplo de acuerdo con los principios de Pert C.B. y Synder S.H., Science 179, 1011-1014 (1973) y Molec, Pharmac. 10, 868-869 (1971), se requiere una alta concentración del compuesto, por ejemplo 1000 a 100 000 nomomolar, con el fin de inhibir la unión
15 específica de ^3H -naloxona (1 nomomolar) tanto en presencia de cloruro de sodio 100 nomomolar como en ausencia de cloruro de sodio.

ii) Parece que estos compuestos no inducen un comportamiento brincador significativo, dependiente de la dosis, en ratones dependientes de la morfina al administrarse de 30 a 100 mg/kg i.p. En un ensayo estándar se les implanta a ratones machos raza (OF1) con un peso de aprox. 25 g, bajo una ligera anestesia con éter, una
20

píjula conteniendo 75 mg de base de morfina. Después de haber recuperado la sensibilidad, los animales se mantienen en grupos de 10 con libre acceso al alimento y al agua. 6 días después de la implantación, se considera que los ratones están habituados a la morfina. Luego se administra el compuesto y se registra el número de brincos en un período subsiguiente de 50 minutos. (iii) Parece que estos compuestos no inhiben notablemente el síndrome de privación en monos habituados a la morfina a una dosis de 1 a 10 mg/kg i.v. Un ensayo estándar se lleva a cabo como sigue:-

Monos Rhesus machos (2,5 - 3,4 kg) se mantienen, cada uno en un arnés de metal (peso 600 g), en cubículos separados con el frente abierto (70 x 70 x 90 cm) con libre acceso al alimento y al agua, y se mantiene un ciclo de luz-obscuridad de 12 horas (6 a.m. - 6 p.m. luz). Después de 7 días de aclimatación a los arneses y a las jaulas, los monos se anestesian con pentotal i.v. y halotano (bromoclorofluoetano) y se les implanta un catéter de Silastic (polímero alto,elástico, de óxido de silicona orgánico) con un solo lumen en la vena yugular izquierda. El extremo libre del catéter se conduce luego subcutáneamente sobre el hombro de

cada animal y hacia afuera a través de una pequeña herida penetrante producida en la piel entre los omoplatos . Los monos se vuelven a acomodar en los arneses y se conectan a una cánula llenada con solución salina procediente de las bombas de inyección. Durante el período de restablecimiento de 7 días, se les administra a todos los animales 0,8 cc de solución salina fisiológica cada 30 minutos con el fin de mantener la punta de la cánula libre de coágulos.

A cada mono se le aplica inyecciones programadas de morfina (5,6 mg/kg i.v.) a intervalos de 4 horas. Después de varios días, se suspenden las inyecciones de morfina y dos horas después de la última inyección de morfina, se administra el compuesto al animal. Luego se registra la naturaleza y la intensidad del síndrome de privación.

En los ensayos antes indicados, el compuesto del título del ejemplo 2 exhibe una actividad especialmente interesante. La forma (-) del compuesto del ejemplo 2 exhibe una actividad más interesante que la forma (+). Esto indica que todos los isómeros ópticos que tienen la misma configuración absoluta como la

forma (-) del compuesto del ejemplo 2 son los isómeros ópticos preferidos.

5 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes analgésicos. Para este uso, una dosificación diaria indicada es de aprox. 10 a aprox. 300 mg, administrada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 5 a aprox. 150 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

10 Los compuestos de fórmula I pueden ser administrados en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y son preparadas fácilmente en forma de por sí conocida. La presente invención también
15 proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte
20 farmacéutico.

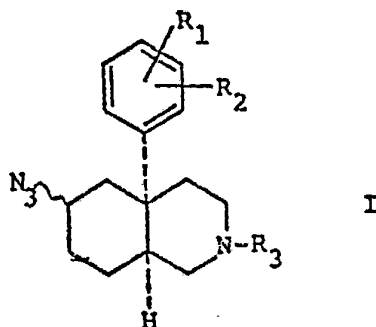
Tales composiciones pueden presentarse, por ejemplo en forma de una solución o de una tableta.

El ejemplo 2 es el compuesto preferido.

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

REIVINDICACIONES:-

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

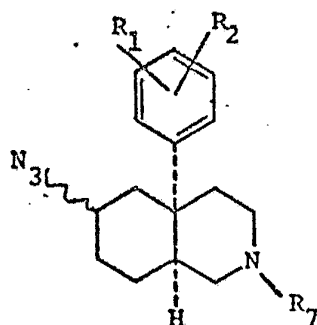


en donde R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan de los significados siguientes (i), (ii) y (iii):-

- 5 (i) R_1 y R_2 , independientemente, son hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), trifluometilo, halógeno, o alcoxi(C_{1-4}), y R_3 es hidrógeno, o
- 10 ~~(ii)~~ (a) R_1 y R_2 , independientemente, son hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), trifluometilo o halógeno, o
- (b) R_1 es alcoxi(C_{1-4}) y R_2 es alquilo(C_{1-6}), trifluometilo, halógeno o alcoxi(C_{1-4}), y R_3 es alquilo(C_{1-6}),
- 15 un radical de fórmula II,

caracterizado porque

a) se separa un grupo R_7 de un compuesto de fórmula VI,



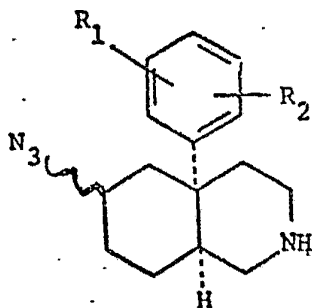
VI

en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente
definidos en la sección i), y

5

R_7 es un grupo protector de amino,
con el fin de producir un compuesto de fórmula I en
donde R_3 es hidrógeno, o

b) se alquila un compuesto de fórmula VII,



VII

en donde R_1 y R_2 tienen los significados antes definidos en la sección ii) ó iii), para producir un compuesto de fórmula I en donde R_3 tiene un significado que no sea hidrógeno.

5

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

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -- 8 MAR. 1979

~~SANDOZ, AG.~~

J. M. GOMEZ ACEBO Y PUMBO

p. p. Firmado: J. Suarez 