



ESPAÑA

482472 A1

(11) ES	(11) NUMERO	(12) A1
(21)		
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	13. JUL. 1979	

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**

**ADUCADO**

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) Pais
(31) NUMERO	27.4.78	Rep. Fed. Al.
P 28 18 403.4		
COZD 212/22, COZD 403/04, AGIK 31/42.		

(37) FECHA DE PUBLICIDAD	(31) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(32) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		479.820

(34) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ISOQUINOLEINAS"

(35) SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-6230 Frankfurt/Main 80, Rep. Fed. Al.

(36) INVENTOR (ES)

Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Elmar Konz y Dr. Harry Maurice Geyer

(37) TITULAR (ES)

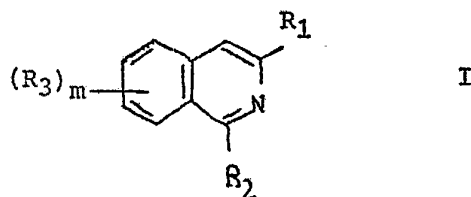
(38) REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 72.370)

Derivados 3-amino-4-fenil-isoquinoleínicos con efectos sobre el sistema nervioso central son descritos en la DE-OS 2 030 675 y 3-piperazinoisoquinoleínas con intenso efecto inhibidor sobre la aglomeración de trombocitos son descritos en la DE-OS 2 503 961.

Se han hallado ahora isoquinoleínas sustituidas con radicales básicos en posición 3, que poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente propiedades psicótropas.

Objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de isoquinoleínas de la fórmula general



donde:

m significa uno ó dos

$R_1$  significa un grupo amino de la fórmula  $-N \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$ , donde  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un radical alcohilo, saturado o insaturado, de cadena recta o ramificado, con 1 hasta 8 átomos de carbono, pudiendo los radicales alcohilo estar también sustituidos con un grupo hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_4$  o con un grupo amino de la fórmula  $-N \begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$ , siendo  $R_6$  y  $R_7$  iguales o diferentes y representando hidrógeno o un radical alcohilo, de cadena recta o ramificado, con 1 hasta 6 átomos de carbono, o juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico con hasta 7 átomos de carbono. Los radicales alcohilo  $R_4$  y  $R_5$  pueden

5 formar también juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 8 miembros, pudiendo estar sustituido el anillo heterocíclico en un átomo de carbono con un grupo alcoholo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , hidroxilo, carboxilo o alcoxi- $C_1-C_4$ -carbonilo, y donde uno de los átomos de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, pudiendo estar sustituido el último con hidrógeno, el grupo tienilo, furilo, piridilo o formilo, un grupo alquenal- $C_3-C_8$ -oxicarbonilo o alquinil  $C_3-C_8$ -oxicarbonilo, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  carbonilo eventualmente sustituido con grupos hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_4$ , un radical fenilo, que puede estar sustituido una vez o varias veces con un grupo alcoholo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , metilendioxi, hidroxilo, nitro, amino o halógeno, y pudiendo además el átomo de hidrógeno estar reemplazado en el átomo de nitrógeno por el radical  $-COR_8$ , donde  $R_8$  significa un radical tienilo, furilo, piridilo o un radical fenilo eventualmente sustituido tal como está indicado anteriormente, o un grupo alcoholo  $C_1-C_6$ , el cual puede estar sustituido por su parte con hidroxilo, con un grupo alcoxi  $C_1-C_4$ , dialcoholil  $C_1-C_6$ -amino, etilendioxi, trimetilendioxi o un radical fenilo eventualmente sustituido tal como está indicado anteriormente;

15

20

25

30

$R_2$  significa un radical fenilo, que está eventualmente monosustituido o disustituido con un grupo halógeno, hidroxilo, nitro, amino o un grupo amino, sustituido con uno o dos radicales hidrocarbonados, alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, con dos hasta dieciocho átomos de carbono, pudiendo estar el átomo de nitrógeno también incluido en un anillo heterocíclico, un grupo acilamino, alcoholo o alcoxi en cada caso con uno hasta seis átomos de carbono, un grupo ben-

ciloxi o un grupo trifluorometilo, un radical piridilo o tienilo,

$R_3$  representa hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo, alcohol o alcoxi con uno hasta seis átomos de carbono, un grupo nitro, amino, benciloxi, metilendioxi o etilendioxi, así como sus sales fisiológicamente compatibles, a un procedimiento para la preparación de los compuestos, a preparados farmacéuticos y a la utilización de los compuestos.

Especialmente se mencionan compuestos, en donde  $R_1$  es un grupo amino de la fórmula  $-N \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$ , donde  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificado, saturado o insaturado, con 1 hasta 4 átomos de carbono, pudiendo formar los radicales alcoholo también juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros, donde uno de los átomos de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, pudiendo estar sustituido el último con hidrógeno, el grupo tienilo, furilo, piridilo o formilo, un grupo alcoxi  $C_1-C_4$ -carbonilo eventualmente sustituido con grupos hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_4$ , el radical fenilo que puede estar sustituido una vez o varias veces con el grupo alcoholo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , metilendioxi, hidroxilo, nitro o amino o halógeno y pudiendo estar el átomo de hidrógeno reemplazado además en el nitrógeno por el radical  $-COR_8$ , donde  $R_8$  significa un radical tienilo, furilo, piridilo o un radical fenilo eventualmente sustituido tal como está indicado anteriormente, o por un grupo alcoholo- $C_1-C_4$  que puede estar sustituido por su parte con el grupo hidroxilo, con un grupo alcoxi  $C_1-C_4$  con dialcoholo  $C_1-C_4$  amino o el radical fenilo eventualmente sustituido tal como está indicado anteriormente, donde ade-

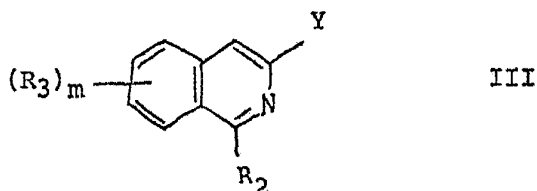
más, si  $R_4$  es hidrógeno o alcoholo  $C_1-C_4$ ,  $R_5$  significa un radical aminoalcoholo de la fórmula  $-A_1-N \begin{matrix} \swarrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$ , donde  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados indicados anteriormente y  $A_1$  representa un grupo alcoholeno  $C_2-C_6$  de cadena recta o ramificado, que puede estar sustituido con grupos hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_4$ .

Los sustituyentes preferidos para  $R_2$  representan un anillo fenilo monosustituido o disustituido eventualmente con grupos halógeno, nitro, alcoholo o alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, un grupo amino, y  $R_3$  representa un grupo hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, alcoholo o alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono.

Tienen un interés muy especial compuestos, en donde  $R_1$  significa un radical amino de la fórmula  $-N \begin{matrix} \swarrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , en el que los radicales alcoholo  $R_4$  y  $R_5$  juntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 hasta 7 miembros y donde uno de los átomos de carbono puede estar reemplazado por un átomo de N o de O, especialmente el radical pirrolidino, piperidino, hexametiliminino, morfolino, 4-hidroxipiperidino, 4-carboetoxipiperidino, y el radical 1-piperazinilo  $-N \begin{matrix} \swarrow \\ \searrow \end{matrix} N-X$ , donde X significa hidrógeno, alcoholo  $C_1-C_4$ ,  $\beta$ -hidroxietilo, 3,4-metilendioxibencilo, fenilo, fenilo sustituido con metoxi, cloro, nitro o amino, 3,4,5-trimetoxibenzoilo, 3,4-metilendioxibenzoilo, 2-furoilo, 2-tienilo, alcoxi  $C_1-C_3$  carbonilo, pudiendo estar sustituido el radical alcoholo en el último con OH o metoxi y etoxi, o si  $R_4$  es hidrógeno o alcoholo  $C_1-C_4$ ,  $R_5$  significa un radical aminoalcoholo de la fórmula  $-A_1-N \begin{matrix} \swarrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$ , donde  $A_1$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados mencionados anteriormente. Para  $R_2$  corres-

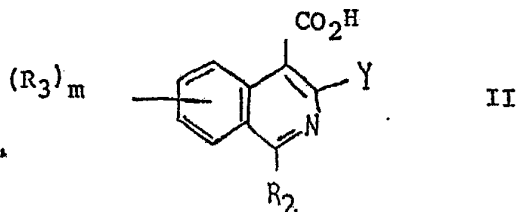
ponde una importancia muy especial al radical fenilo, que está eventualmente monosustituido o disustituido con halógeno, con grupos hidroxilo, nitro, amino o metoxi, y para  $R_3$  a hidrógeno, grupos halógeno, hidroxilo o metoxi, preferentemente en posición 6 y/o 7.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I se caracteriza porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula III



15 donde Y es igual a cloro o bromo y  $R_2$ ,  $R_3$  y m tienen los significados mencionados para la fórmula I con una amina de la fórmula  $H-N \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$ , donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen los significados mencionados para la fórmula I.

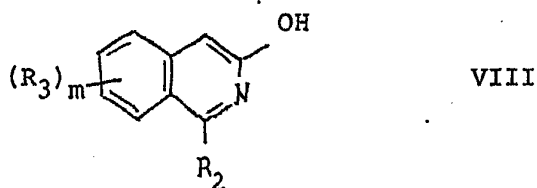
En el procedimiento según la invención se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula II



25 donde Y es igual a cloro o bromo y  $R_2$ ,  $R_3$  y m tienen los significados mencionados para la fórmula I, con una amina de la fórmula  $H-N \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$ , donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen los significados mencionados para la fórmula I.

Los compuestos de partida de la fórmula III para el procedimiento pueden prepararse mediante reacción de los

compuestos de la fórmula VIII



5

10

15

donde  $R_2$ ,  $R_3$  y  $m$  tienen los significados mencionados para la fórmula I, con un cloruro o bromuro de ácido, tal como por ejemplo cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, triclорuro de fósforo, pentaclорuro de fósforo o tribromuro de fósforo. Los compuestos de la fórmula VIII pueden ser preparados según prescripciones conocidas a partir de la bibliografía por ejemplo mediante ciclización de ácidos O-acilfenilacéticos con amoníaco (véase por ejemplo Khim, Geterotsikl. Soedin. 1976, 8, 1103, y Rocz. chem. 51 (1977) 4, 691).

20

25

30

Así por ejemplo si  $R_2$  significa el radical 4-aminofenilo, puede transformarse en las condiciones usuales, tales como por ejemplo con anhídrido de ácido acético en piridina, a temperaturas bajas ( $0 - 10^\circ\text{C}$ ) en el radical 4-acetilaminofenilo. La diazotación de un grupo amino aromático con subsiguiente reacción con un grupo nucleófilo es otra posibilidad para la modificación de sustituyentes ya presentes. Así, por ejemplo, con ácido nitroso (usualmente preparado a partir de nitrito de sodio y de ácido sulfúrico) un radical  $R_2$ , si significa el grupo 4-aminofenilo, puede transformarse a temperaturas bajas ( $0 - 5^\circ\text{C}$ ) en la correspondiente sal de diazonio, la cual proporciona después, por ejemplo con ácido clorhídrico en presencia de cloruro de cobre, el radical 4-clorofenilo, y mediante cocción el grupo

4-hidroxifenilo. El desdoblamiento de un grupo alcoxi para formar el correspondiente compuesto hidroxílico es igualmente un método para la transformación de los diferentes sustituyentes. Así por ejemplo el desdoblamiento de éter de un compuesto 7-metoxílico ( $R_3 = OCH_3$ ) con por ejemplo bromuro de hidrógeno en ácido acético acuoso proporciona a temperaturas comprendidas entre 50 y 120°C el correspondiente compuesto 7-hidroxílico. La oxidación de un grupo metilo para formar el grupo carboxilo o la reducción de un grupo aldoxi-  
ma en un grupo amino se mencionarán como otros ejemplos.

Los compuestos preparados conformes a la invención tienen propiedades terapéuticas valiosas. Así, además de otras propiedades farmacológicas manifiestan un efecto sobre el sistema nervioso central. No sólo pueden impedir las convulsiones provocadas por la corriente eléctrica y prolongar la narcosis producida con Hexobarbital, sino también suprimir la ptosis causada por medio de Tetrabenazina en ratones. A causa de todas estas propiedades los compuestos preparados conformes a la invención pueden ser utilizados como sustancias activas de medicamentos que actúan como antidepresivos.

Los nuevos compuestos pueden ser utilizados sólo o con sustancias auxiliares o excipientes fisiológicamente compatibles. Para una forma de administración oral los compuestos activos son mezclados con las sustancias usuales para ello y son llevados por medio de métodos usuales a formas de administración adecuadas, tales como tabletas, cápsulas enchufables, suspensiones acuosas, alcohólicas u oleosas, o soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Como excipientes inertes pueden emplearse por ejemplo carbonato de magnesio, lactosa o fécula de maíz. En tal caso la prepara-

ción puede efectuarse como granulado seco o húmedo. Como excipiente o disolventes oleosos entran en consideración por ejemplo especialmente aceites vegetales o animales, tales como por ejemplo aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.

5

Una forma de administración especial consiste en la administración intravenosa. A este objeto los compuestos activos, o sus sales fisiológicamente compatibles, son llevados a disolución con las sustancias usuales para ello. Tales sales fisiológicamente compatibles son formadas por ejemplo con los siguientes ácidos: ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metilsulfúrico, ácido amidosulfónico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido málico, ácido múcico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido acetúrico, ácido embónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido ascórbico, ácido fenilacético, ácido para-amino-salicílico, ácido hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico o resinas sintéticas, que contienen grupos ácidos, por ejemplo las que tienen efecto intercambiador de iones. Como disolventes de las correspondientes sales fisiológicamente compatibles de los compuestos activos para una administración intravenosa entran en consideración por ejemplo: agua, soluciones fisiológicas de sal común o alcohol, tal como por ejemplo etanol, propandiol o glicerina, además de éstos también soluciones de azúcar tales como por ejemplo soluciones de glucosa o de manita, o también una mezcla a base de varios de los diferentes disolventes mencionados.

10

15

20

25

30

Ejemplo 13-N-metilpiperazino-1-fenil-isoquinoleína

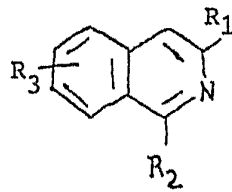
30 g de ácido 3-cloro-1-fenil-isoquinolein-4-carboxílico son calentados en el espacio de 2 horas a 150°C en 90 ml de metilpiperazina. La mezcla de reacción se mantiene durante 6 horas a 150°C, hasta que esté terminado el desprendimiento de dióxido de carbono. La mezcla de reacción es enfriada, repartida entre agua y tolueno, la fase en tolueno es lavada con agua y, después del secado, el disolvente es eliminado en vacío. El residuo oleoso es transformado con ácido clorhídrico etanólico en el clorhidrato cristalino con un punto de fusión de 278 - 282°.

El material de partida ácido 3-cloro-1-fenil-isoquinolein-4-carboxílico es preparado tal como sigue:

53,5 g de 3-cloro-1-fenil-isoquinolein-4-aldehído son suspendidos en 1,5 litros de acetona y 500 ml de tampón de fosfato de pH 7. A 40°C se incorporan en porciones en el curso de 2 horas 40 g de permanganato de potasio y se agita posteriormente a esta temperatura durante 2 horas. El permanganato de potasio en exceso es descompuesto con 10 g de hidrógeno sulfito de sodio y la solución es concentrada en un evaporador rotatorio hasta 500 ml y es filtrada. El filtrado es llevado a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado y extraído a fondo con acetato de etilo. Después de eliminar el disolvente en vacío quedan 41,1 g de ácido 3-cloro-1-fenil-isoquinolein-4-carboxílico con un punto de fusión de 208°.

Tal como anteriormente, son preparadas las isoquinoleínas sustituidas en posición 3 de los ejemplos en la tabla 1 a partir de los ácidos 3-cloro-1-fenil-isoquinolein-4-carboxílicos y de las correspondientes bases.

Tabla 1



Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
2		-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7-Cl
3		-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
4		-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
5		-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
6		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
7		2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
8		2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
9		4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H

Punto de fusión °C/Sal  
(punto de fusión °C)

---

131 - 133°/HCl  
(307- 309°)

107 - 118°/HCl  
(284 - 287°)

aceite /HCl  
(115 - 157°)

133 - 135°

/HCl  
(277 - 280°)

resina, /HCl  
(216 - 218°)

resina, /HCl  
(146 - 150°)

/HCl  
(287 - 289°)

Ejemplo 103-N-butil-piperazino-1-fenil-isoquinoleína

6,65 g de 3-piperazino-1-fenil-isoquinoleína y 4,73 g de bromuro de n-butilo son llevados a ebullición a reflujo durante 4 días con 4,88 g de carbonato de sodio y 0,2 g de yoduro de potasio en 150 ml de tolueno. La mezcla de reacción después de enfriar, es lavada con agua, secada y concentrada en evaporador rotatorio. Queda un aceite de color pardo, que con ácido clorhídrico etanólico proporciona 5,7 g de clorhidrato cristalino de 3-N-butilpiperazino-1-fenil-isoquinoleína con un punto de fusión de 216 - 218°.

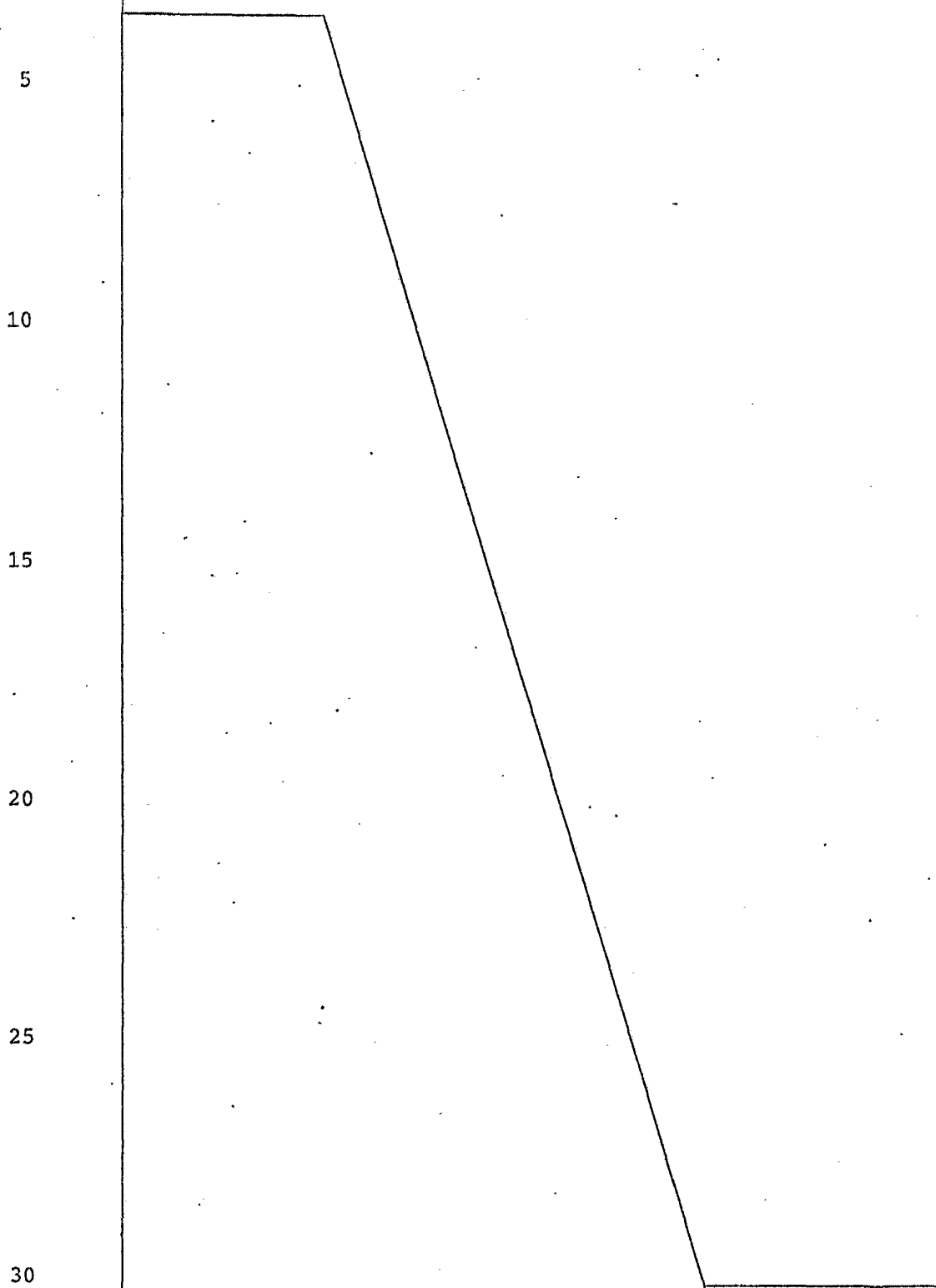
Ejemplo 113-N- $\beta$ -(4-fluorobenzoil)-propil-piperazino-1-fenil-isoquinoleína

6,65 g de 3-piperazino-1-fenil-isoquinoleína, 6,9 g de  $\omega$ -cloro-4-fluorobutirofenona, 4,88 g de carbonato de sodio y 0,2 g de yoduro de potasio son llevados a ebullición a reflujo durante 5 días en 150 ml de tolueno. El tratamiento tal como en el ejemplo 10 proporciona 8,4 g de resina de color oscuro, que con ácido clorhídrico etanólico cristaliza en forma de clorhidrato con un punto de fusión de 217 - 220°C.

Ejemplo 123-N-metilpiperazino-1-(4-aminofenil)-isoquinoleína

4,8 g de clorhidrato de 3-N-metil-piperazino-1-(4-nitrofenil)-isoquinoleína son hidrogenados en 900 ml de metanol con 1 g de paladio (al 10 %) sobre carbón animal a temperatura ambiente y con una atmósfera de presión de hidrógeno. Después de 1 hora está recogida la cantidad teórica de hidrógeno, se ha separado por filtración el catalizador y la solución se ha concentrado en evaporador rotatorio. Se ais-

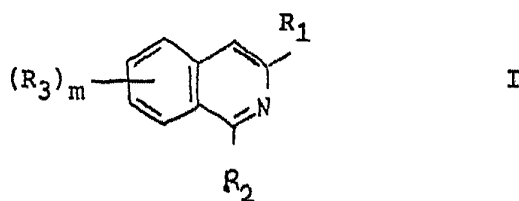
Se pesaron 3,9 g de clorhidrato de 3-N-metilpiperazino-1-(4 amino fenil)-isoquinoleína con un punto de fusión de 247 - 247°C.



REIVINDICACIONES

5 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:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de isoquinoleínas de la fórmula I

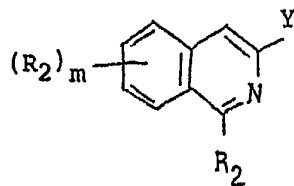


15 donde m significa uno ó dos, R<sub>1</sub> significa un grupo amino de la fórmula  $-N \begin{matrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un radical alcohilo, saturado o insaturado, de cadena recta o ramificado, con 1 hasta 7 átomos de carbono, pudiendo los radicales alcohilo estar también sustituidos con un grupo hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o con un grupo amino de la fórmula  $-N \begin{matrix} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$ , pudiendo ser R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> iguales o diferentes y representando hidrógeno o un radical alcohilo de cadena recta o ramificado, con 1 hasta 6 átomos de carbono, o juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico con hasta 7 átomos de carbono; los radicales alcohilo R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden formar también juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 8 miembros, pudiendo estar sustituido el anillo heterocíclico en un átomo de carbono

no con un grupo alcoholilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , hidroxilo, carbonilo o alcoxi  $C_1-C_4$  carbonilo, y en donde uno de los átomos de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, pudiendo estar sustituido el último con hidrógeno, el grupo tienilo, furilo, piridilo o formilo, un grupo alquenal  $C_3-C_8$ -oxicarbonilo o alquínico  $C_3-C_8$ -oxicarbonilo, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  carbonilo eventualmente sustituido con grupos hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_4$ , un radical fenilo, que puede estar sustituido una o varias veces con el grupo alcoholilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , metilendioxi, hidroxilo, nitro, amino o halógeno, y pudiendo estar reemplazado además el átomo de hidrógeno en el nitrógeno por el radical  $-COR_8$ , en donde  $R_8$  significa un radical tienilo, furilo, piridilo o un radical fenilo eventualmente sustituido tal como está indicado anteriormente, o un grupo alcoholilo  $C_1-C_6$  que por su parte puede estar sustituido con hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_1-C_4$ : dialcoholil  $C_1-C_6$ -amino, etilendioxi, trimetilendioxi o un radical fenilo eventualmente sustituido tal como está indicado anteriormente;  $R_2$  significa un radical fenilo, que está monosustituido o disustituido eventualmente con un grupo halógeno, hidroxilo, nitro, amino o un grupo amino, sustituido con uno o dos radicales hidrocarbonados alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, con dos hasta dieciocho átomos de carbono, pudiendo estar incluido el átomo de nitrógeno también en un anillo heterocíclico, un grupo acilamino, alcoholilo o alcoxi en cada caso con uno hasta seis átomos de carbono, un grupo benciloxi o un grupo trifluorometilo, un radical piridilo o tienilo,  $R_3$  representa hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo, alcoholilo o alcoxi con uno hasta seis átomos de carbono, nitro, amino, benciloxi, metilendioxi o etil-

lendioxi, así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula III

5



III

10

donde Y es igual a cloro o bromo y  $R_2$ ,  $R_3$  y m tienen los significados mencionados para la fórmula I, con una amina de la fórmula  $H-N \begin{matrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen los significados mencionados para la fórmula I.

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ISOQUINOLEINAS.

15

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

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

Madrid, 13. JUL. 1979

20

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder

25

30

09079

LMN.-