

364496



1989

364496

SECCION TECNICA
- CLASIFICACION I.P.C.
GRUPO A 61
SUBGRUPO K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ASIRO -NICHOLAS LIMITED

RESIDENCIA: 16 Berkeley Street, LONDON, W.1, In-
glaterra.-

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN 1-AMINO-DERIVADO"

Prioridad: Patente británica n.º 11633/68 del 9-3-1.968
(provisional)

gc.-

-1-



364496

1 Este invento se refiere a ciertas aminas heterocíclicas nuevas y a un nuevo procedimiento para su manufactura.

5 De acuerdo con el presente invento, se proporcionan 1-aminoderivados de un compuesto de 3,4-dihidroisoquinoleína o de 4,5-dihidro-3H-2-benzazepina y las sales de adición con ácido, los derivados de amonio cuaternario y los derivados N...N de anillo cerrado de los mismos.

10 Por derivados N...N de anillo cerrado entendemos aquellos compuestos en los que el nitrógeno del grupo amino y el nitrógeno del compuesto de isoquinoleína o de benzazepina están unidos entre sí por una cadena alquilénica saturada o insaturada de 2 ó 3 átomos de carbono, uno de los cuales puede ser sustituido por nitrógeno.

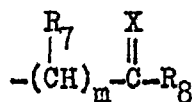
15 El anillo bencénico del compuesto de isoquinoleína o de benzazepina puede estar sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, hidroxilo, halógeno (incluido el pseudohalógeno trifluormetilo), alquilo, alcoxilo, amino, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, alquilen-
20 (inferior)dioxi, aralquilo, alquilo o arilsulfonamido y los átomos de carbono del anillo heterocíclico del compuesto de isoquinoleína o de benzazepina pueden estar sustituidos con alquilo inferior.

25 El grupo 1-amino está sustituido con uno o dos radicales, iguales o diferentes, hidrógeno, amino, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, heteroalifático, aromático, aromático-alifático, heterocíclico o heterocíclico-alifático o los dos sustituyentes sobre el grupo 1-amino pueden formar junto con el nitrógeno de dicho grupo un heterociclo de 5 a 8 átomos en el anillo, conteniendo además
30

364496

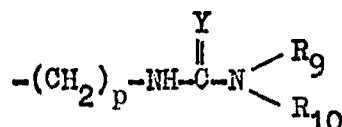


xilo, halógeno, alquilo, alcoxilo o amino; hidroxilo; ciano; alcoxi(inferior)carbonilamino; el grupo



donde m es número entero de 0 a 5, R₇ es hidrógeno o alquilo inferior, X es oxígeno o azufre y R₈ es hidroxilo (cuando m vale por lo menos 1), alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxi o amino optativamente sustituido con alquilo inferior, fenilo o fenilalquilo inferior;

o el grupo



donde Y es oxígeno, azufre, tioalquilo, imino, alquilimino o guanidino y R₉ y R₁₀, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo inferior, fenilalquilo inferior y p es 0 ó 1; o R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, representan un anillo heterocíclico de 5 a 8 átomos en el anillo que optativamente contiene otro heteroátomo como oxígeno, azufre o nitrógeno y están optativamente sustituidos con alquilo inferior, arilo o arilalquilo inferior; y

Z representa una cadena alquilénica saturada o insaturada de 2 ó 3 átomos de carbono, uno de los cuales puede estar reemplazado por un nitrógeno y cuya cadena puede estar sustituida en los átomos en los que es posible con oxi, alquilo inferior, amino, acilo inferior o guanidino.

Cuando se emplea el término "alquilo" en esta memo-



1 ria ya sea explícitamente, como por ejemplo en "alquilamino"
o implícitamente como por ejemplo en "alcoxi", este término
incluye los radicales de cadena lineal y ramificada, satu-
rados o insaturados con uno o más enlaces dobles o triples.

5 El término "inferior" para calificar a diversos gru-
pos, se utiliza aquí para referirse a aquellos grupos que
contienen hasta 6 átomos de carbono.

10 Un grupo especialmente preferido de compuestos del
presente invento responden a las fórmulas Ia o Ib anteriores,
en las que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes,
son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, metilo, etilo, propilo,
butilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amino, metilamino,
etilamino, dimetilamino, dietilamino, bencilo, fenetilo,
metilsulfonamido, etilsulfonamido o fenilsulfonamido, o
15 bien R_1 y R_2 unidos representan metilendioxi o etilendioxi;

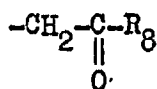
R_3 es hidrógeno y n es 2 ó 3;

20 R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o diferentes, son
hidrógeno; hidroxilo; ciano; amino; cicloalquilo o ciclo-
alquilalquilo inferior (la porción cicloalquilo de estos
grupos tiene de 3 a 6 átomos de carbono), alquilo inferior
optativamente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino,
acilo inferior o alcoxilo inferior; fenilo, fenoxialquilo
inferior o fenilalquilo inferior, optativamente sustituido
con hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior o alcoxilo
25 inferior; un radical heterocíclico o un radical heterocícli-
co-alquilo inferior (de 5 a 7 átomos en el anillo y conte-
niendo optativamente otro átomo de oxígeno o nitrógeno) op-
tativamente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, al-
quilo inferior o alcoxilo inferior; etoxicarbonilamino; el
30 grupo

364496

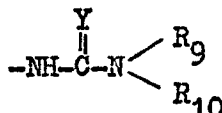


1



donde R₈ es alquilo inferior, alcoxilo inferior o amino optativamente sustituido con alquilo inferior; el grupo

5



10

donde Y es oxígeno, imino, azufre, alquilimino inferior o guanidino y R₉ y R₁₀, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo inferior o bien R₅ y R₆, junto con el nitrógeno adyacente, representan un anillo heterocíclico de 5 a 7 átomos en el anillo conteniendo optativamente otro átomo de nitrógeno o de oxígeno y optativamente sustituido con alquilo inferior, fenilo o fenilalquilo inferior; y Z representa una cadena alquilénica saturada o insaturada de 2 ó 3 átomos de carbono, uno de los cuales puede ser reemplazado por nitrógeno y cuya cadena puede estar sustituida en los puntos en que sea posible por oxi, metilo, etilo, acetilo, propionilo o amino.

15

20

25

30

De acuerdo con otra característica del presente invento, se proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de 1-aminoderivados de un compuesto de 3,4-dihidroxi-isoquinoleína o 4,5-dihidro-3H-2-benzazepina, cuyos compuestos pueden ser aislados como tales o en forma de sales de adición con ácidos o derivados de amonio cuaternario de los mismos y derivados N...N de anillo cerrado (definidos anteriormente) de dichos compuestos de isoquinoleína o de benzazepina, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un 1-tio-, alquil(inferior)tio- o ariltio-imidato de un compuesto de 3,4-dihidroisoquinoleína o de 4,5-dihidro-3H-2-benza-

364496



1969

1 zepina, con una amina.

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente polar, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido y es preferible una temperatura de reacción elevada, por ejemplo superior a 90°C, para reducir los tiempos de reacción (en general de 1 a 6 horas aproximadamente, aunque naturalmente son posibles tiempos de reacción más largos). Los imidatos preferidos para uso en esta reacción son el 1-metiltioimidato y el 1-etiltioimidato.

10 A continuación, cuando se requiere un derivado N...N de anillo cerrado, el 1-aminoderivado secundario correspondiente, preparado en la forma antes citada y con un único sustituyente en el nitrógeno amínico que termina en un grupo funcional susceptible de una reacción de ciclación, es ciclado en la forma conocida en la técnica, por ejemplo por la acción del calor, la acción de un ácido o de un álcali o de otros reactivos adecuados, como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo y similares. Como ejemplos de los grupos funcionales citados mencionaremos los grupos etinilo, hidroxilo, halógeno, dialcoxilo, acilo, alcóxicarbonilo, tioamido y amidino. Si se desea, la reacción de ciclación puede realizarse sin aislamiento previo del 1-aminoderivado correspondiente. En la siguiente tabla, se dan ejemplos de sustituyentes amino adecuados y los compuestos N...N de anillo cerrado producidos por ciclación de dichos sustituyentes amino (indicándose las fórmulas parciales):

30

364496



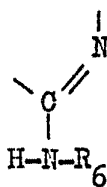
1964

1

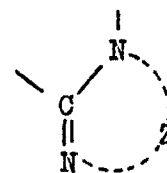
1-aminoderivado

Derivado de anillo cerrado

5

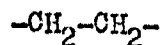
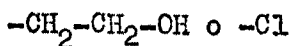
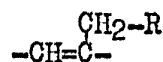
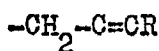


ciclación

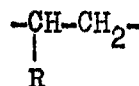
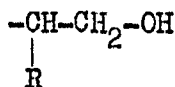
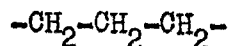
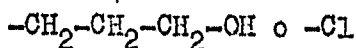


R₆

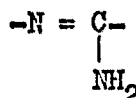
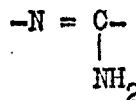
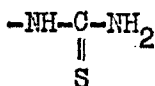
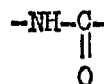
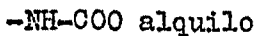
Z



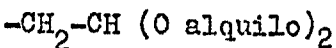
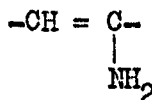
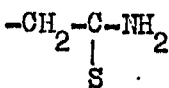
10



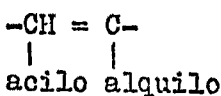
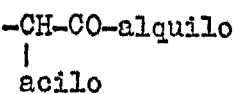
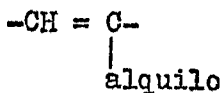
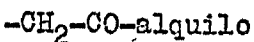
15



20



25



30

Si se desea, la reacción de un compuesto en el que Z es una cadena sustituida con amino, con un haluro de S-me-



1 tilitiouronio producirá el correspondiente guanidino-deri-
vado.

5 Los tioimidatos de partida del presente invento
se preparan normalmente siguiendo uno de dos caminos posi-
bles. Así, pueden ser preparados por reacción de un fene-
tilisotiocianato o fenopropilisotiocianato, sustituido o
sin sustituir, (que se puede obtener por el método general
descrito en J.A.C.S., 81, 4328) con (a) cloruro de aluminio,
10 cuando el grupo fenilo está desactivado; o (b) ácido poli-
fosfórico, cuando el grupo fenilo está activado; para for-
mar el 1-tioimidato de 3,4-dihidroxiquinoleína de 4,5-dihí-
dro-3H-2-benzazepina y cuando se requiere un tioimidato de
alquilo, hacer reaccionar después el tioimidato sin susti-
tuir con un agente de alquilación adecuado como haluro, sul-
15 fato o sulfonato de alquilo.

Alternativamente, los tioimidatos de isoquinoleína
de partida pueden ser preparados directamente por reacción
de una mezcla de alquil(inferior)tiocianato o ariltiociana-
te y cloruro estánnico con un 2-cloroetilbenceno sustituido
o sin sustituir.
20

Como se ha mencionado más arriba, los compuestos
pueden ser aislados como tales o como sales de adición con
ácidos o derivados de amonio cuaternario de los mismos.

25 Las sales de adición con ácido son preferiblemente
las sales de adición no tóxicas y farmacéuticamente acepta-
bles, con ácidos adecuados, como las formadas con ácidos
inorgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, nítrico,
sulfúrico o fosfórico o con ácidos orgánicos, como ácidos
carboxílicos orgánicos, por ejemplo glicólico, maleico, hi-
droximaleico, málico, tártarico, cítrico, salicílico, o-ace
30

364496



1 tiloxibenzoico, nicotínico o isonicotínico o con ácidos orgánicos sulfónicos, por ejemplo metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, toluen-p-sulfónico o naftalen-2-sulfónico.

5 Aparte de las sales de adición con ácido farmacéuticamente aceptables, también se incluyen dentro de este invento otras sales de adición con ácido como, por ejemplo, las formadas con el ácido pícrico u oxálico; pueden actuar como productos intermedios en la purificación de los compuestos o en la preparación, por ejemplo, de otras sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables o son
10 útiles para la identificación, caracterización o purificación de las bases.

15 Una sal de adición con ácido resultante puede ser convertida en el compuesto libre siguiendo métodos conocidos, por ejemplo tratándola con una base, tal como un hidróxido o alcóxido metálico, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido
20 cálcico; con un carbonato metálico, por ejemplo un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, como carbonato o bicarbonato sódico, potásico o cálcico; con amoníaco; o con una preparación cambiadora de ión hidroxilo o con cualquier otro reactivo adecuado.

25 Una sal de adición con ácido resultante también puede ser convertida en otra sal de adición con ácido siguiendo métodos conocidos; por ejemplo, puede tratarse una sal de un ácido inorgánico con una sal metálica de un ácido por ejemplo una sal de sodio, bario o plata, en un diluyente adecuado en el que la sal inorgánica resultante sea in-
30



1 soluble y de esta forma se separe del medio de reacción.
Una sal de adición con ácido también puede ser convertida
en otra sal de adición con ácido por tratamiento con una
preparación cambiadora de anión.

5 Los derivados de amonio cuaternario de los compues-
tos de este invento son especialmente los formados por reac-
ción con haluros de alquilo inferior, por ejemplo cloruro,
bromuro o yoduro de metilo, etilo o propilo; sulfatos de
dialquilo inferior, por ejemplo sulfato de dimetilo o de
10 dietilo; alcanos(inferior)sulfonatos de alquilo inferior,
por ejemplo metanosulfonato o etanosulfonato de metilo o
etilo; arilsulfonatos de alquilo inferior, por ejemplo
p-toluensulfonatos de metilo o etilo; y haluros de fenil-
alquilo inferior, por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro de
15 bencilo o fenetilo. También están incluidos los hidróxidos
de amonio cuaternario y los compuestos de amonio cuaterna-
rio en los que los aniones son los de ácidos orgánicos o
inorgánicos, por ejemplo los de los ácidos utilizados para
la preparación de las sales de adición con ácido antes men-
20 cionadas.

Los compuestos del presente invento son útiles como
productos intermedios en la preparación de otros compuestos
que poseen actividad farmacéutica y también son útiles por
sí mismos por sus propiedades farmacológicas. Estas propie-
25 dades son la actividad cardiovascular y especialmente la
actividad hipotensora.

Por lo que sabemos hasta la fecha, solamente tres de
los compuestos anteriores han sido descritos hasta ahora.
Estos compuestos son las 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroxiquinoleí-
30 nas sustituidas con un grupo 1-metil-1-fenilamino, 1-anili-

364496



1 no o 1-(4'-etoxianilino). Por consiguiente, estos compues-
tos no forman parte del aspecto de este invento que se re-
fiere a los compuestos.

5 No obstante, anteriormente no se ha adscrito ninguna
actividad farmacológica a estos compuestos de forma que
están incluidos en los aspectos del invento referentes a
métodos y composiciones.

10 En el aspecto de método del invento, se proporciona
un método de tratamiento de la hipertensión en animales
que consiste en administrar a los mismos una cantidad hi-
potensoramente eficaz de una dihidroisoquinoleína o dihi-
drobenzazepina como las definidas anteriormente o de una
sal de adición con ácido, un derivado de amonio cuaterna-
rio o un derivado N...N de anillo cerrado de las mismas.

15 En el aspecto de composición del invento, se propor-
cionan formulaciones farmacéuticas en cuya forma se utili-
zan normalmente los compuestos activos del invento. Estas
formulaciones se preparan de manera conocida en la técnica
farmacéutica y generalmente comprenden por lo menos un
20 compuesto activo del invento en mezcla o asociado de otra
forma con un vehículo farmacéuticamente aceptable para los
mismos. Para preparar estas formulaciones, generalmente el
ingrediente activo se mezcla o se diluye con un vehículo o
se introduce o encapsula en una cápsula, saquito, sello,
25 papel u otro depósito. El vehículo o diluyente puede ser
un material sólido, semisólido o líquido que actúa como
vehículo, excipiente o medio del ingrediente activo. Al-
gunos ejemplos de tales diluyentes o vehículos son la lac-
tosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones,
30 goma arábiga, fosfato cálcico, parafina líquida, manteca



1 de cacao, aceite de teobromo, alginatos, tragacanto, gela-
tina, jarabe B.P., metilcelulosa, monolaurato de polioxi-
tilensorbitano, hidroxibenzoato de metilo y de propilo, tal-
co, estearato magnésico o aceite mineral.

5 Las formulaciones del invento pueden ser adapta-
das para uso entérico o parentérico y pueden ser adminis-
tradas a un sujeto que requiera tratamiento, por ejemplo
un animal que padezca de hipertensión, en forma de table-
tas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones o si-
10 milares. La dosis requerida para el tratamiento de cual-
quier animal estará comprendida generalmente entre 0,1 y
250 mg/kg aproximadamente y, por ejemplo en el tratamiento
de seres humanos adultos, cada dosis de ingrediente activo
estará comprendida normalmente entre 0,01 y 15 mg/kg apro-
15 ximadamente. Por lo tanto, las soluciones del invento pue-
den ser suministradas en forma de unidades de dosificación,
conteniendo preferiblemente cada unidad de dosificación de
1 a 1000 mg, más ventajosamente de 5 a 500 mg y todavía me-
jor de 10 a 250 mg del ingrediente activo del invento.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
los tioimidatos intermedios del presente invento:

EJEMPLO 1

Se prepara isotiocianato de 2-(3',4'-dimetoxifenil)-
etilo, p.e. 138-140°C/0,2 mm, por el método descrito en
25 J.A.C.S., 81, 4328. Se agregan 54,3 g de este material so-
bre 350 g de ácido polifosfórico agitado y se calienta a
75°C durante 1½ hora. La mezcla se vierte sobre 1½ litros
de agua y se agita bien formando un precipitado amarillo
pálido. Este último y el líquido madre se extraen tres ve-
ces con cloroformo, se filtran los extractos a través de un
30

364496



1 lecho de sulfato magnésico anhidro y se evaporan a sequedad.
El residuo se lava bien con éter de petróleo y se seca dan-
do 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinoltiona, p.f.
223°C.

5 EJEMPLO 2

Se calientan a reflujo 42,3 g del compuesto del
Ejemplo 1 con 25 g de sulfato de dimetilo en 200 ml de clo-
roformo, durante 2½ horas. Después de dejar en reposo duran-
te la noche, se añaden 200 ml de agua y la mezcla se sacu-
de, se hace fuertemente básica y se sacude de nuevo. Se se-
para la capa de cloroformo, se seca y se evapora a la tempe-
ratura ambiente para dar un sólido amarillo. El sólido se
extrae con éter ligeramente caliente, los extractos se tra-
tan con carbón activo y se evapora a sequedad para dar 1-me-
tiltio-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 94-96°C.
Este último compuesto se disuelve en éter, se filtra la so-
lución y después se trata con solución etérea de ácido clor-
hídrico para dar el hidrocloreuro de la base que, por recris-
talización en etanol/éter, funde a 190-192°C (desc.).

20 EJEMPLO 3

A una suspensión agitada de 61 g de cloruro de alu-
minio en polvo en 200 ml de tetracloroetano se añaden 47,3 g
(0,204 moles) de isotiocianato de 2-(3',4'-diclorofenil)-
etilo, a la temperatura ambiente. Después de agitar a la
temperatura ambiente durante unos 5 minutos, la mezcla se
calienta a 70°C durante 5 minutos, durante cuyo tiempo no se
observa ningún cambio perceptible. La reacción se concluye
a 110°C; el comienzo efectivo de la ciclación se manifiesta
por una disolución repentina del material suspendido des-
pués de unos 2 minutos a 110°C. Entonces la reacción se com-



1 pleta en unos minutos. Después de trabajar en la forma habitual, se obtienen 28 g de 6,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-1-tiona.

EJEMPLO 4

5 Se añaden 39 g de tiocianato de etilo, con agitación, a 139,2 g (62,5 ml) de cloruro estánnico anhidro. La temperatura asciende a 78°C, acompañada de la formación de un complejo cristalino blanco. Se añaden 75 g de cloruro de 2-feniletilo y aparece un periodo de inducción antes de que la
10 temperatura ascienda a 135°C. Cuando desciende de nuevo a 110°C, la mezcla se mantiene a esta temperatura durante 3 horas mediante calefacción con un baño de aceite. Durante este periodo se desprenden humos blancos. La mezcla de reacción caliente, de color oscuro, se vierte sobre 1 litro de solución de hidróxido sódico aproximadamente 5 N y se agita intensamente hasta que el complejo sólido se ha descompuesto
15 y se ha disuelto para formar un aceite de color pardo oscuro. Después de enfriar, la mezcla se extrae con éter. La solución etérea se extrae con ácido clorhídrico 5 N y la capa acuosa se trata con carbón activo y se filtra antes de alcalinizar con solución de hidróxido sódico y extraer de nuevo
20 con éter. La solución etérea se seca y el éter se separa por destilación, destilándose el residuo a presión reducida para dar 1-etiltio-3,4-dihidroisoquinoleína, p.e. 89-95°C/0,1 mm.

EJEMPLO 5

25 A una suspensión agitada de 300 g de AlCl₃ en 1000 ml de tetracloroetano se añaden 177 g de n-propilisotiocianato de gamma-fenilo, a una velocidad tal que la temperatura se mantiene por debajo de 50°C. La mezcla se calienta a 120°C,
30 mientras el color se vuelve muy oscuro. Cuando la temperatu-

304496



1 ra de la mezcla llega a 110°C, se separa una gran masa de
sólido acompañado de un ligero desprendimiento de calor.
El sólido se descompone pronto y se continúa calentando a
5 120°C durante un total de 1 hora. La mezcla negra se en-
fría bruscamente sobre una mezcla de hielo/HCl y se separa
por filtración una gran cantidad de un sólido granular ne-
gro. El sólido se tritura y se lava repetidas veces con
tetracloroetano y el líquido se combina con el líquido prin-
cipal de tetracloroetano. El extracto se lava con agua y
10 se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa
casi completamente y se añade éter de petróleo para preci-
pitar el producto, un polvo de color ante, que se filtra,
se lava bien con petróleo y se seca para dar 1,2,4,5-tetra-
hidro-3H-2-benzazepin-1-ona.

15

EJEMPLO 6

20

25

Se añaden lentamente 30 ml de sulfato de dimetilo a
una solución a reflujo de 52 g de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-
2-benzazepin-1-ona en 250 ml de benceno. La solución se
mantiene a la temperatura de reflujo durante 1½ horas, du-
rante cuyo tiempo se separa gradualmente un aceite oscuro.
A la mezcla enfriada se añade agua para disolver el produc-
to. Se separa la capa de benceno y se vuelve a extraer va-
rias veces con agua. Los extractos acuosos combinados se
lavan de nuevo con benceno, se alcalinizan con carbonato
potásico y el aceite liberado se extrae con éter. La solu-
ción etérea se seca sobre carbonato potásico anhidro, se
destila el éter y el residuo se destila a vacío dando 1-me-
tiltio-4,5-dihidro-3H-2-benzazepina, p.e. 102°C/1,0 mm.

30

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
ciertos compuestos específicos del invento:

364496



1969

1

EJEMPLO 7

Se disuelven 7,12 g (0,03 moles) de 6,7-dimetoxi-1-metiltio-3,4-dihidroisoquinoleína y 2,75 g (0,03 moles) de hidrocloreto de propargilamina en 25 ml de dimetilformamida y se calienta a 120°C durante 1½ horas, desprendiéndose metilmercaptano. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 2 días, durante cuyo tiempo cristaliza un sólido amarillo. Se agrega un exceso de éter para completar la precipitación y el sólido amarillo se separa por filtración, se lava con éter y se seca. Después de recristalizar en etanol/éter y a continuación en etanol, se obtiene hidrocloreto de 6,7-dimetoxi-1-propargilamino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 208-210°C.

5

10

15

EJEMPLO 8

Se disuelven 8,21 g (0,03 moles) de hidrocloreto de 6,7-dimetoxi-1-metiltio-3,4-dihidroisoquinoleína y 1,71 g (0,03 moles) de ciclopropilamina en 30 ml de dimetilformamida y se calienta a 130°C durante 2½ horas. Se enfría la mezcla y se añade un exceso de éter para completar la precipitación. El sólido se recoge, se lava con éter, se seca y después se recristaliza en etanol/éter para dar hidrocloreto de 1-ciclopropilamino-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 243-244°C (desc.). La reacción también transcurre muy satisfactoriamente cuando se emplea el derivado 1-etiltio como material de partida.

20

25

EJEMPLO 9

Utilizando el método del Ejemplo 8, pero empleando 4,18 g (0,025 moles) de 3,4-dimetoxibencilamina, se prepara, después de recristalización en etanol/éter, hidrocloreto de 1-(3',4'-dimetoxibencil)amino-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroiso-

30

364496



1 quinoleína, p.f. 250-252°C.

EJEMPLO 10

3 Por el método del Ejemplo 7, pero empleando 1-metil-
tio-3,4-dihidroisoquinoleína, se prepara, después de recris-
talización en metanol/éter, hidrocioruro de 1-propargilami-
no-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 214-217°C.

EJEMPLO 11

10 Por el método del Ejemplo 8, pero empleando 1-metil-
tio-3,4-dihidroisoquinoleína, se prepara, después de recris-
talización en alcohol isopropílico/éter, hidrocioruro de
1-ciclopropilamino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 193-196°C.

EJEMPLO 12

15 Se disuelven 5,34 g (0,025 moles) de hidrocioruro de
1-metiltio-3,4-dihidroisoquinoleína y 2,3 g (0,025 moles)
de tiosemicarbazida en dimetilformamida y se calienta duran-
te 1½ horas en un baño de agua, desprendiéndose metilmercap-
tano rápidamente. Se enfría la solución, se agita con dos
porciones de 50 ml de éter y finalmente se tritura con 50 ml
de acetona para dar un sólido blanco. Después de recristali-
zación en metanol/éter, se obtiene hidrocioruro de 1-[1'-
20 (3',4'-dihidroisoquinoleil)]-3-tiosemicarbazida, p.f. 190-
193°C.

EJEMPLO 13

25 Se mezclan 10,7 g (0,05 moles) de hidrocioruro de
1-metiltio-3,4-dihidroisoquinoleína y 6,7 g (0,05 moles) de
diethylacetal de aminoacetaldehído con 5 ml de dimetilformami-
da y se calienta a 100°C durante 3 horas, desprendiéndose
metilmercaptano. Después de enfriar, el producto se disuel-
ve en 40 ml de agua y se alcaliniza con hidróxido sódico. El
30 aceite precipitado se extrae con éter, se lavan los extrac-



364496

1949

1 tos con agua y se sacuden con ácido clorhídrico diluido. La
capa acuosa se separa y se alcaliniza. El aceite obtenido
se recoge en éter, se secan los extractos etéreos y se eva-
poran dando 1-(2',2'-dietoxietilamino)-3,4-dihidroisoqui-
5 noleína en forma de goma de color pardo. La goma se disuel-
ve en 20 ml de ácido clorhídrico 5 N y se calienta a 100°C
durante media hora. Se alcaliniza la solución y el aceite
obtenido se recoge en éter seco. La solución etérea se tra-
ta con ácido clorhídrico etéreo dando hidrocioruro de [2,1-a]
10 -imidazo-5,6-dihidroisoquinoleína, p.f. 251-252°C.

EJEMPLO 14

Se calientan con agitación a 135°C, 6,84 g (0,025 mo-
les) de hidrocioruro de 1-metiltio-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-
isoquinoleína y 3,33 g (0,025 moles) de dietilacetal de ami-
15 noacetaldehído en 25 ml de dimetilformamida, hasta que ce-
sa el desprendimiento de metilmercaptano. Se enfría la mez-
cla y, al agregar un gran exceso de éter, precipita un só-
lido pardo que por recristalización en metanol/éter da hi-
drocioruro de [2,1-a]-imidazo-8,9-dimetoxi-5,6-dihidroiso-
20 quinoleína, p.f. 255-256°C (desc.). Por tratamiento con hi-
dróxido sódico y recristalización en benceno/éter de petró-
leo, se obtiene la base (p.f. 150-152°C).

EJEMPLO 15

Se calientan a 120-125°C, durante 3 horas, 10,68 g
25 (0,05 moles) de hidrocioruro de 1-metiltio-3,4-dihidroiso-
quinoleína, 15 ml de piperidina seca bidestilada y 15 ml
de dimetilformamida. Se enfría la mezcla, se diluye con 60
ml de agua y se extrae dos veces con 75 ml de éter; los ex-
tractos se secan y evaporan. El aceite residual se destila
30 a vacío. Después de unas cabezas de piperidina, se obtiene

364496



1 un aceite espeso, p.e. 100-105°C/0,05 mm. Este aceite se di-
suelve en 100 ml de éter seco y al agregar un exceso de so-
lución etérea de ácido clorhídrico, precipita una goma que
5 solidifica al agitar. El precipitado se separa por filtra-
ción, se extrae con acetona caliente, se enfría y el sólido
residual se filtra y se seca dando hidrocioruro de 1-piperi-
dino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 228-230°C.

EJEMPLO 16

10 Se disuelven 10,7 g (0,05 moles) de hidrocioruro de
1-metiltio-3,4-dihidroisoquinoleína en una solución de 15 ml
de morfolina seca en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla
se agita y se calienta a 120-130°C durante 1 hora. Al en-
friar y diluir con éter, se obtiene un precipitado cristali-
no de hidrocioruro de morfolina. Se evapora el líquido madre
15 y al agitar con 100 ml de agua, se obtiene un sólido blanco.
Este se disuelve en éter seco y se añade al precipitado so-
lución etérea de ácido clorhídrico, formándose el hidroclo-
ruro que se disuelve en la cantidad mínima de acetona en ebu-
llición. Al agregar éter precipita un sólido cristalino que,
20 después de lavar con acetona y secar, da hidrocioruro de
1-morfolino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 216-217°C.

EJEMPLO 17

25 Se repite el método del Ejemplo 9 con la excepción
de que en lugar de 1-metiltioimidato, se emplea 6,7-dimeto-
xi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinoltiona. El hidrocioruro de
6,7-dimetoxi-1-(3',4'-dimetoxibencil)amino-3,4-dihidroiso-
quinoleína obtenido es idéntico al obtenido por el método
del Ejemplo 9 (como demuestra su punto de fusión y el punto
de fusión de la mezcla). Se halla que la reacción también
30 transcurre satisfactoriamente empleando 1-feniltio-6,7-dime-

364496



1 toxi-3,4-dihidroisoquinoleína (preparada haciendo reaccio-
nar una mezcla de tiocianato de fenilo y cloruro estánnico
con 2'-cloroetil-3,4-dimetoxibenceno).

EJEMPLO 18

5 Siguiendo el método del Ejemplo 11 pero utilizando
etanolamina, se prepara hidrocioruro de 1-(2'-hidroxietil-
amino)-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 160-161°C.

EJEMPLO 19

10 Siguiendo el método del Ejemplo 11 pero utilizando
2-cloroetilamina, se prepara hidrocioruro de 1-(2'-cloro-
etilamino)-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 194-196°C.

15 Este último compuesto se prepara también calentando
a reflujo el derivado 2-hidroxietilamino correspondiente
con cloruro de tionilo durante 1 hora, seguido de destila-
ción.

EJEMPLO 20

20 Se alcalinizan 9,3 g del compuesto del Ejemplo 19 en
solución acuosa con carbonato potásico y el aceite resul-
tante se extrae con éter. La solución etérea obtenida se
seca y se destila, el residuo se calienta a reflujo con
etanol durante media hora y después se separa por destila-
ción el etanol. El aceite resultante se trata con solución
etérea de ácido clorhídrico para dar hidrocioruro de 2,3,5,
6-tetrahidro-[2,1-a]imidazoisoquinoleína, p.f. 220-222°C.
25 Se obtiene el mismo compuesto por ciclación del derivado
2-hidroxietilamino del Ejemplo 18.

EJEMPLO 21

30 Se disuelven 7,6 g de 1-metiltio-4,5-dihidro-3H-2-
benzazepina y 3,9 g de hidrocioruro de ciclopropilamina en
25 ml de dimetilformamida seca, con suave agitación. La mez



1 cla se agita a 130-140°C durante 3½ horas. Cristaliza un
sólido de la solución enfriada y la precipitación se comple-
ta mediante la adición de éter. El sólido filtrado se tritu-
5 ra con una pequeña cantidad de cianuro de metilo para sepa-
rar las impurezas coloreadas y, después de secar, se recrís-
taliza en isopropanol/éter dando hidrocioruro de 1-ciclopro-
pilamino-4,5-dihidro-3H-2-benzazepina, p.f. 243-245°C.

EJEMPLO 22

10 Mediante la elección adecuada de los reactivos y utili-
zando los métodos descritos más arriba, se preparan los si-
guientes compuestos:

hidrocioruro de 1-hidrazino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f.
202°C.

15 hidrocioruro de 1-ciclopropilamino-3,4-dihidroisoquinoleí-
na, p.f. 120-122°C

1-pirrolidino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.e. 100°C/0,05 mm
hidrocioruro de 6,7-dihidro-5H-[2,1-a]-imidazo-2-benzazepi-
na, p.f. 213-214°C (preparado por el método del Ejem-
plo 13 preparando primero 1-(2',2'-dietoxietilamino)-
20 4,5-dihidro-3H-2-benzazepina seguido de ciclación de
la misma).

25 hidrocioruro de 3-metil-5,6-dihidro-[2,1-a]-imidazoisoki-
noleína, p.f. 306-307°C (preparado por ciclación del
compuesto del Ejemplo 10, utilizando ácido acético
glacial a ebullición en presencia de un catalizador
de cobre).

hidrocioruro de 1-ciclopropilamino-6,7-dicloro-3,4-dihidro-
isoquinoleína, p.f. 272-273°C.

30 hidrocioruro de 1-ciclopropilamino-7-cloro-3,4-dihidroiso-
quinoleína, p.f. 121°C.

364496



159

- 1 hidrocloruro de 1-propargil-4,5-dihidro-3H-2-benzazepina,
p.f. 194-195°C,
1-(4'-fenilpiperazin-1'-il)-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f.
132°C,
- 5 hidrocloruro de 1-etilamino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f.
167°C,
hidrocloruro de 1-isopropilamino-3,4-dihidroisoquinoleína,
p.f. 227°C,
1-n-propilamino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 71-73°C,
- 10 hidrocloruro de 1-alilamino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f.
145-146°C.
hidrocloruro de 1-(2'-feniletilamino)-3,4-dihidroisoquino-
leína, p.f. 167-170°C,
hidrocloruro de 1-(3',4'-dimetoxibencilamino)-3,4-dihidro-
isoquinoleína, p.f. 193-196°C.
- 15 hidrocloruro de 1-(2'-fenoxietilamino)-3,4-dihidroisoqui-
noleína, p.f. 174°C.
1-(2'-fluoranilino)-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 141-143°C,
1-ciclopentilamino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 128-130°C,
- 20 hidrocloruro de 1-bencilamino-3,4-dihidroisoquinoleína,
p.f. 234-236°C,
hidrocloruro de 1-anilino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f.
143°C,
hemihidrato de hidrocloruro de 1-propargilamino-6,7-dicloro-
3,4-dihidroisoquinoleína, p.f. 280-282°C,
- 25 hidrocloruro de 1-hidroxiamino-3,4-dihidroisoquinoleína,
p.f. 220-221°C,
7-cloro-3,4-dihidroisoquinol-1-il-cianamida, p.f. 223-224°C,
- 30 hidrocloruro de 1-(3'-hidroxipropilamino)-7-cloro-3,4-dihi-
droisoquinoleína, p.f. 171-172°C,

364496



1949

- 1 hidrocioruro de 10-cloro-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido-
[2,1-a]-isoquinoleína, p.f. 358-360°C,
hidrocioruro de 1-(3'-cloropropilamino)-7-cloro-3,4-dihidro-
5 isoquinoleína (calculado: C, 48,6; H, 5,1; N, 9,5. En-
contrado: C, 48,6; H, 5,2; N, 9,3),
1-etoxicarbonilhidrazino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.f.
166-167°C,
d-3-metil-1-ciclopropilamino-3,4-dihidroisoquinoleína, p.e.
117°C/0,3 mn,
10 3-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-s-triazolo-[3,4-a]-isoquinoleína,
p.f. 207-208°C,
hidrocioruro de 1-etoxicarbonilhidrazino-7-cloro-3,4-dihidro-
droisoquinoleína, p.f. 290-291°C.

15 En los siguientes ejemplos de composiciones farmacéuti-
cas, el término "medicamento" se utiliza para indicar el
compuesto hidrocioruro de 1-ciclopropilamino-3,4-dihidro-
isoquinoleína. Naturalmente este compuesto puede ser sus-
tituído en estas composiciones por cualquier otro compuesto
del invento y la cantidad de medicamento puede ser aumentada
20 o disminuída, como es sabido en la técnica, según el grado
de actividad del medicamento empleado.

EJEMPLO 23

Formulación para tabletas

	<u>mg/tableta</u>
25 Medicamento	15
Lactosa	86
Almidón de maíz (seco)	45,5
Gelatina	2,5
Estearato magnésico	1,0

30 El medicamento se pulveriza y se pasa a través de un

364496



1 tamiz nº 100 (según las normas inglesas) y se mezcla bien con la lactosa y 30 mg de almidón de maiz, pasados ambos por un tamiz nº 44 (normas británicas).

5 Los polvos mezclados se amasan con una solución de gelatina ligeramente caliente, preparada por agitación de la gelatina en agua y calentamiento para formar una solución al 10 % en peso/peso. La masa se granula pasándola a través de un tamiz nº 12 (normas británicas) y los gránulos húmedos se secan a 40°C.

10 Los gránulos secos se granulan de nuevo pasándolos por un tamiz nº 14 (normas británicas) y se agrega el resto del almidón (tamizado a través de 44 mallas) y el estearato magnésico (tamizado a través de 60 mallas) y se mezcla a fondo.

15 Los gránulos se comprimen para producir unas tabletas de 150 mg de peso cada una.

EJEMPLO 24

Formulación para tabletas

	<u>mg/tableta</u>
20 Medicamento	100
Lactosa	39
Almidón de maiz (seco)	80
Gelatina	4,0
Estearato magnésico	2,0

25 El método de preparación es idéntico al del Ejemplo 23, a excepción de que se emplean 60 mg de almidón en el proceso de granulación y 20 mg durante la formación de tabletas.

30

304496



1969

1

EJEMPLO 25

Formulación para cápsulas

5

	<u>mg/cápsula</u>
Medicamento	250
Lactosa	150

El medicamento y la lactosa se pasan por un tamiz nº 44 (normas británicas) y los polvos se mezclan bien entre sí antes de introducirlos en cápsulas de gelatina duras de tamaño adecuado, de forma que cada cápsula contenga 400 mg de la mezcla de polvos.

10

EJEMPLO 26

Supositorios

15

	<u>mg/supositorio</u>
Medicamento	50
Aceite de teobroma	950

Se pulveriza el medicamento y se pasa por un tamiz nº 100 (normas británicas) y se tritura con aceite de teobroma fundido a 45°C, para formar una suspensión uniforme.

La mezcla se agita bien y se vierte en moldes, cada uno de ellos de una capacidad nominal de 1 g, para producir supositorios.

20

EJEMPLO 27

Sellos

25

	<u>mg/sello</u>
Medicamento	100
Lactosa	400

El medicamento se pasa por un tamiz nº 40 (normas británicas), se mezcla con lactosa previamente tamizada a través de 44 mallas y se introduce en sellos de un tamaño adecuado, de forma que cada uno de ellos contenga 500 mg.

30

364496



1569

1

EJEMPLO 28

Inyección intramuscular (suspensión en vehículo acuoso)

5

Medicamento	10 mg
Citrato sódico	5,7 mg
Carboximetilcelulosa sódica (tipo de baja viscosidad)	2,0 mg
Para-hidroxibenzoato de metilo	1,5 mg
Para-hidroxibenzoato de propilo	0,2 mg
Agua para inyección hasta	1,0 ml

10

Se mezclan el citrato sódico y la carboximetilcelulosa sódica con agua suficiente para inyección a 80°C. Se enfría la mezcla a 50°C y se añaden los para-hidroxibenzoatos de metilo y etilo, seguido del medicamento previamente molido y tamizado a través de 300 mallas. Una vez frío, se prepara la inyección hasta el volumen adecuado y se esteriliza calentando en un autoclave.

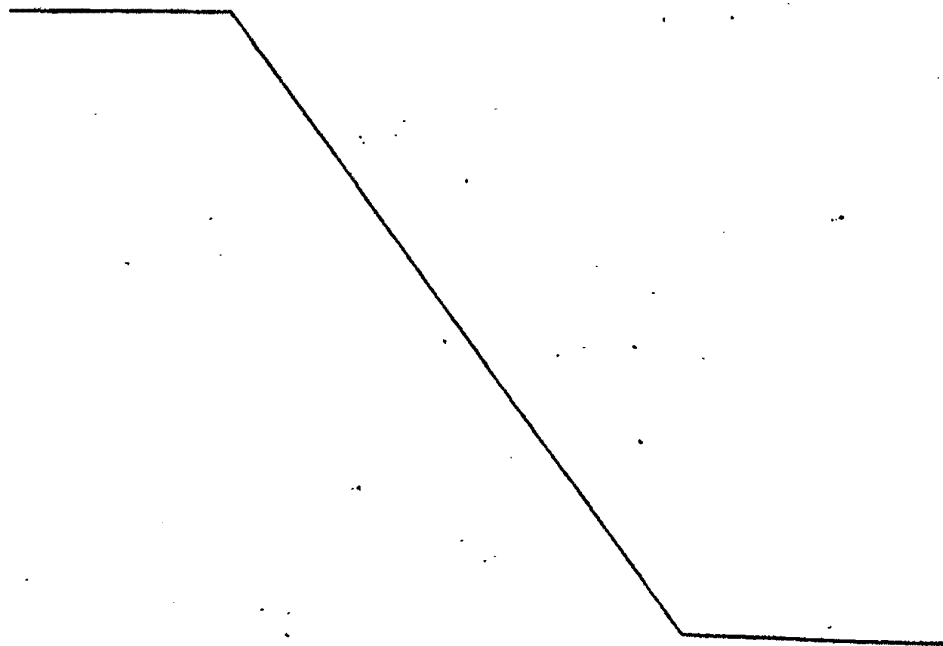
15

En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

20

25

30



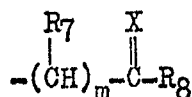
364496



1 inferior, amino, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, fenilalquilo inferior, alquil(inferior)sulfonamido o fenilsulfonamido, o bien R₁ y R₂ unidos representan metilendioxi o etilendioxi;

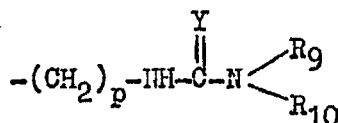
5 R₃ es hidrógeno o alquilo inferior;
n es 2 ó 3;

R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno; amino; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; alquilo optativamente sustituido con hidroxilo, halógeno, acilo inferior, alcoxilo o amino; arilo o arilalquilo inferior optativamente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxilo o amino; un grupo heterocíclico (de 5 a 8 átomos en el anillo y conteniendo optativamente otro átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno) o un grupo heterociclo-alquilo inferior optativamente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxilo o amino; ciano; hidroxilo; alcoxi(inferior)carbonilamino; el grupo



20 donde m es un número entero comprendido entre 0 y 5, R₇ es hidrógeno o alquilo inferior, X es oxígeno o azufre y R₈ es hidroxilo (cuando m vale 1 como mínimo), alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxi o amino optativamente sustituidos con alquilo inferior, fenilo o fenilalquilo inferior;

25 o el grupo



30 donde Y es oxígeno, azufre, tioalquilo, imino, alquilimino o guanidino y R₉ y R₁₀, que pueden ser



1

iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o fenilalquilo inferior; y p es 0 ó 1; o bien

5

R₅ y R₆, junto con el nitrógeno adyacente, representan un anillo heterocíclico de 5 a 8 átomos en el anillo, conteniendo optativamente otro heteroátomo como oxígeno, azufre o nitrógeno y sustituido optativamente con alquilo inferior, arilo o arilalquilo inferior; y

10

Z representa una cadena alquilénica saturada o insaturada de 2 ó 3 átomos de carbono, uno de los cuales puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno y cuya cadena puede estar sustituida donde sea posible por un grupo oxi, alquilo inferior, amino, acilo inferior o guanidino.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que

20

R₁ y R₂ que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, bencilo, fenetilo, metilsulfonamido, etilsulfonamido o fenilsulfonamido, o bien R₁ y R₂ unidos representan metilendioxi o etilendioxi;

25

R₃ es hidrógeno y n es 2 ó 3;

30

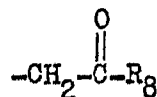
R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno; hidroxilo; ciano; amino; cicloalquilo o cicloalquilalquilo inferior (en cuyos grupos la porción cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono); alquilo inferior optativamente sustituido con hidroxilo, haló-

364496

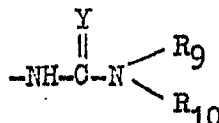


1
5
10
15
20
25
30

geno, amino, acilo inferior o alcoxilo inferior; fenilo, fenoxialquilo inferior o fenilalquilo inferior optativamente sustituidos con hidroxilo, halogeno, amino, alquilo inferior o alcoxilo inferior; un grupo heterociclico o un grupo heterociclo-alquilo inferior (de 5 a 7 atomos en el anillo y conteniendo optativamente otro atomo de oxigeno o nitrógeno), optativamente sustituido con hidroxilo, halogeno, amino, alquilo inferior o alcoxilo inferior; etoxicarbonilamino; el grupo



donde R₈ es alquilo inferior, alcoxilo inferior o amino optativamente sustituidos con alquilo inferior; el grupo



donde Y es oxigeno, imino, azufre, alquil(inferior)imino o guanidino y R₉ y R₁₀, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrogeno o alquilo inferior; o bien

R₅ y R₆, junto con el nitrógeno adyacente, representan un anillo heterociclico de 5 a 7 atomos en el anillo, que optativamente contiene otro atomo de nitrógeno u oxigeno y está optativamente sustituido con alquilo inferior, fenilo o fenilalquilo inferior; y

Z representa una cadena alquilénica saturada o insaturada de 2 ó 3 atomos de carbono, uno de los cuales puede ser reemplazado por un atomo de nitrógeno y cuya cadena puede estar sustituida en donde sea posible con un grupo oxi, metilo, etilo, acetilo, propionilo o amino.

364496



1569

1 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que

R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, halógeno, metoxi o etoxi;

5 R_3 es hidrógeno;

n es 2 ó 3;

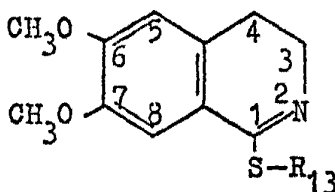
R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; etoxicarbonilamino o metiltiocarbamido; ciclopropilo o ciclopropilalquilo inferior; ciclopentilo o ciclopentilalquilo inferior; alquilo, fenilo, fenoxialquilo o fenilalquilo (teniendo el alquilo o los grupos alquilo de los radicales citados de 1 a 4 átomos de carbono) optativamente sustituidos con hidroxilo, halógeno, metoxi o etoxi; o bien

10 R_5 y R_6 , junto con el nitrógeno adyacente, representan un anillo heterocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo (uno de los cuales es optativamente un átomo de oxígeno u otro átomo de nitrógeno) optativamente sustituido con metilo, etilo o fenilo; y

15 Z representa una cadena alquilénica saturada o insaturada de 2 ó 3 átomos de carbono, que optativamente está sustituida con oxi, metilo o etilo.

20 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula

25



30

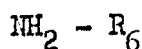
donde R_{13} es alquilo inferior o fenilo con una amina de

364496



1

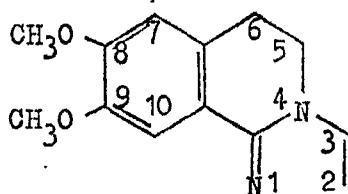
fórmula:



5

donde R_6 representa propargilo, ciclopropilo, 3,4-dimetoxibencilo o 2,2-dietoxietilo, y después, cuando se requiere un derivado N...N de anillo cerrado, se cicla el compuesto 1-(2,2'-dietoxietilamino) resultante para producir un compuesto de fórmula:

10

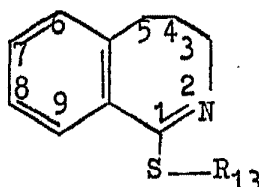


15

aislándose los compuestos 1-amino y el derivado N...N de anillo cerrado como tales o en forma de sus sales de adición con ácidos.

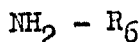
6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula

20



donde R_{13} es alquilo inferior o fenilo, con una amina de fórmula:

25

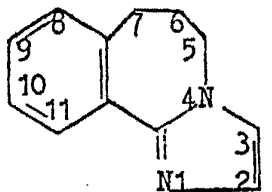


donde R_6 es ciclopropilo, propargilo o 2,2-dietoxietilo, y después, cuando se requiere un derivado N...N de anillo cerrado, se cicla el compuesto 1-(2',2'-dietoxietilamino) resultante para producir un compuesto de fórmula:

30

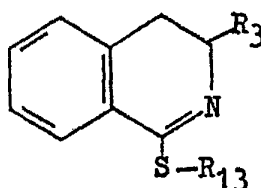


364496



aislándose los compuestos 1-amino y el derivado N...N de anillo cerrado como tales o en forma de sus sales de adición con ácido.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



donde R_{13} es alquilo inferior o fenilo y R_3 es hidrógeno o metilo, con una amina de fórmula:



donde R_6 es amino, hidroxilo, etoxycarbonilamino, tiocarbamido, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, pentilo, etilo, isopropilo, n-propilo, alquilo, propargilo, 2-hidroxietilo, 2-cloroetilo, 2,2-dietoxietilo, fenilo, bencilo, feniletilo, 2-fluorfenilo, 2-fenoxietilo o 3,4-dimetoxibencilo, siendo R_3 metilo solamente cuando R_6 es ciclopropilo; y después, cuando se requiere un derivado N...N de anillo cerrado,

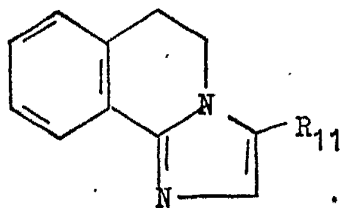
a) se ciclan los compuestos resultantes 1-(2',2'-dietoetilamino) o 1-propargilamino para producir un compuesto de fórmula:

1
5
10
15
20
25
30



364496

1

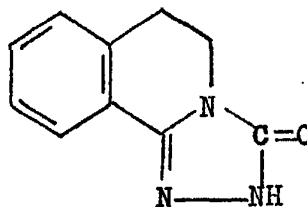


5

donde R₁₁ es hidrógeno o metilo respectivamente;

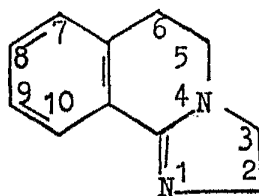
b) se cicla el compuesto 1-etoxicarbonilhidrazino resultante para producir un compuesto de fórmula:

10



c) se ciclan los compuestos 1-(2'-hidroxi o 2'-cloroetil-amino) resultantes para producir un compuesto de fórmula:

15



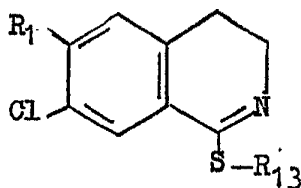
20

aislándose los compuestos 1-amino y los derivados N...N de anillo cerrado producidos en el procedimiento anterior como tales o en forma de sus sales de adición con ácidos.

25

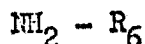
8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

30



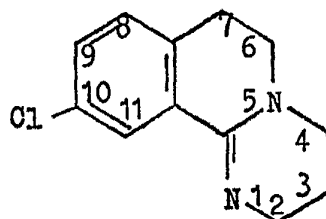


1 donde R₁ es hidrógeno o cloro y R₁₃ es alquilo inferior o fenilo, con una amina de fórmula:



5 donde R₆ es ciano, ciclopropilo, 3-hidroxi-propilo o 3-cloropropilo cuando R₁ es hidrógeno y R₆ es ciclopropilo o propargilo cuando R₁ es cloro; y después, cuando se requiere un derivado N...N de anillo cerrado, se cicla el compuesto 1-(3-hidroxi- o 3-cloropropilamino) resultante para producir un compuesto de fórmula:

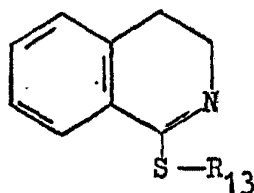
10



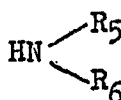
15 aislándose los compuestos 1-amino y el derivado N...N de anillo cerrado resultantes como tales o en forma de sus sales de adición con ácidos.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

20



25 donde R₁₃ es alquilo inferior o fenilo, con una amina de fórmula:



30

donde R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, representan pirrolidino, piperidino, morfolino o 4-fenil-



1 piperazin-1-ilo, aislándose los compuestos 1-amino resul-
tantes como tales o en forma de sus sales de adición con
ácidos.

5 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que se hace reaccionar 1-metiltio-3,4-dihidroisoqui-
noleína o 1-etiltio-3,4-dihidroisoquinoleína con ciclo-
propilamina, aislándose la 1-ciclopropilamino-3,4-dihidro-
isoquinoleína resultante como tal o en forma de su sal hi-
drocloruro.

10 11. Se reivindica por último, como objeto sobre -
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN 1-AMINO-
DERIVADO".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la -
presente memoria, que consta de treinta y siete páginas me-
canografiadas.

Madrid, 7 de marzo de 1.969

BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25

30