

400890



PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA	Ip. 455.
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>0</u>	
SUBCLASE	Int. Cl. ² : <u>C07D // 1761R</u>

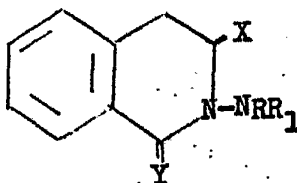
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DIHIDRO-2-AMINOISOQUINOLINAS

Solicitante GRUPPO LEPETIT S.P.A., entidad italiana, residente en
Via Durando, 38, MILAN, Italia.-

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar dihidro-2-aminoisoquinolina de fórmula:



5.

I

400890



- en la que X e Y son diferentes y representan hidrógeno u oxígeno; R y R₁ se eligen independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, mono y dialquil(inferior)amino-alquilo(inferior), carboxialquilo inferior, carboalcoxialquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo, acilo derivado de una mitad de ácido carboxílico alifático, aromático o heterocíclico, carbamilo, tiocarbamilo, arilcarbamilo, ariltiocarbamilo, guanilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo; ó R y R₁ tomadas conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente representan un radical aralquilidenamino, alquilidenamino, carboxialquilidenamino, carboalcoxialquilidenamino, cicloalquilidenamino, o forman un anillo heterocíclico de 5 - 7 átomos. Mediante el procedimiento de esta invención se obtienen también las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores de fórmula I.

- El término "alquilo inferior" y la mitad "alquilo" en los otros términos empleados en esta memoria y en las reivindicaciones, incluye radicales alifáticos de cadena recta y ramificada de 1 a 4 átomos de carbono mientras que la mitad alifática de los grupos "hidroxialquilo inferior" y "aminoalquilo inferior" contienen generalmente de 2 a 4 átomos de carbono.

- Un miembro representativo de sustituyentes "arilo" y de las otras mitades arilo son fenilo o fenilo sustituido por halógeno, nitro, amino, ciano, alcoxi inferior, hidroxilo, carboxi, carboalcoxi, sulfonamido y alquilo inferior.

400890



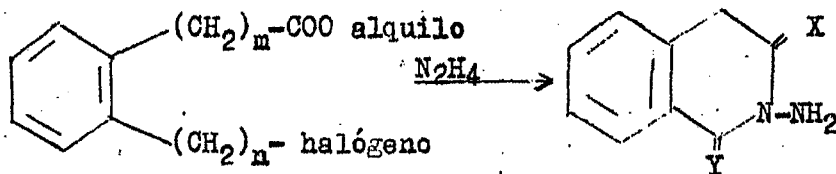
Los radicales cicloalquilo y cicloalquiliden-amino contienen generalmente un anillo alifático de 5 - 8 átomos de carbono mientras que la expresión "anillo heterocíclico de 5 - 7 átomos" incluye también los compuestos que contienen otros heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

5.

Los compuestos de fórmula I se preparan mediante el procedimiento de esta invención que comprende poner en contacto un 2-((ω)-haloalquil)-benzoato o fenilacetato de alquilo inferior con un gran exceso molar de hidrazina en un disolvente orgánico adecuado seleccionado entre los alcoholes inferiores, a la temperatura de ebullición del mismo disolvente durante 1 - 20 horas. La reacción se representa gráficamente en la forma siguiente:

10.

15.



20.

en donde hay que tener en cuenta la siguiente combinación de significados de m y n: cuando m es igual a n e igual a 1, se obtiene el compuesto en el que X es oxígeno e Y es hidrógeno, y cuando m es 0 y n es 2, se obtiene el compuesto en el que X es hidrógeno e Y es oxígeno.

25.

Las 3,4-dihidro-2-aminoisoquinolinas preparadas en la forma descrita anteriormente, pueden someterse a un tratamiento adicional, si se desea, con el fin de modificar el grupo amino enlazado al anillo heterocí-

30.

400890



clico. Estas modificaciones se realizan de acuerdo con los métodos convencionales y conducen a la formación de compuestos que pertenecen a la clase general de compuestos de fórmula general I obtenidos en esta invención.

5. Por ejemplo, la introducción de grupos alquilo inferior en el grupo amino, puede realizarse mediante tratamiento de la aminoisoquinolina con un halogenuro de alquilo o, cuando el alquilo inferior es metilo, con una mezcla de ácido fórmico y formaldehído. Evidentemente, se puede aplicar el mismo proceso cuando ha de introducirse un grupo arilo o aralquilo. Cuando en el proceso de alquilación se utiliza un derivado dihalogenado terminal, el compuesto final resultante cae dentro de los términos de la fórmula I, en donde R y R₂ forman, con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico.
- 10.
- 15.

- Por otro lado, los derivados hidroxialquil(inferior)amino se preparan a partir de la amina y un óxido de alquileo inferior. Los derivados acilamino y sulfonilamino de ácidos carboxílicos se preparan mejor mediante los métodos normalmente utilizados para la preparación de amidas, por ejemplo, mediante tratamiento de la amina con el halogenuro de acilo de ácido carboxílico, en presencia de una sustancia básica. Los derivados aralquilideno, alquilideno y cicloalquilideno, es decir, las denominadas bases de Schiff, se preparan a partir de la amina y del correspondiente compuesto carbonílico mediante procedimientos que son de sobre conocidos a los químicos. Desde luego, las bases de Schiff puede hidrogenarse a su vez mediante diversos métodos para formar los derivados alquílicos y aralquilamínicos y ciclo-
- 20.
- 25.
- 30.

400890



alquilamínicos anteriormente considerados.

5. En ciertos casos, un método adecuado para preparar el derivado monoalquil (inferior) amino consiste en la N-alquilación del compuesto bencenosulfonamido por medio de los agentes alquilantes usuales, tales como sulfatos de dialquilo o halogenuros de alquilo, en presencia de aceptores de ácido seguido por la hidrólisis del grupo bencenosulfonilo.

10. Los derivados carbamilo, tiocarbamilo, arilcarbamilo y ariltiocarbamilo se preparan a partir de isocianatos o isotiocianatos y de la amina. En los ejemplos dados mas adelante, se podrá encontrar mas información acerca de las vías de síntesis que conducen a los compuestos de la invención.

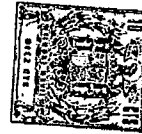
15. Los compuestos de la invención muestran un elevado grado de actividad anti-inflamatoria, acompañada de una baja toxicidad. De hecho, los miembros representativos de los nuevos compuestos dihidro-2-aminoisoquinolina de la presente invención, cuando se ensayan sobre ratas, exhiben una actividad notable en el ensayo de carragenina y de pellet de granulosa. Los compuestos resultaron ser farmacológicamente activos per os, es decir, dichos compuestos inducían una inhibición de como mínimo el 20 % incluso a una dosis de 10 - 25 veces, aproximadamente mas pequeña que la dosis tóxica, que en las ratas oscila desde 500 a mas de 1.000 mg/kg per os. La actividad anti-inflamatoria fue también confirmada mediante el ensayo de los compuestos en la artritis inducida por adyuvantes; en ratas, de acuerdo con el método de B.B. Newbould, Brit. J. Pharmacol, 21, 127, 1963. Otras características

20.

25.

30.

400890



- notables exhibidas por estos compuestos es una potencia ulcerogénica muy baja. Los valores ED₅₀ urcerogénicos sobre el estómago y el pequeño intestino de las ratas, de compuestos representativos fueron determinados de acuerdo con D.A. Brodie et al., Science, 170, 183, 1970
5. y resultaron ser considerablemente más elevados que los valores de los conocidos agentes anti-inflamatorios, tales como ácido acetilsalicílico o fenilbutazona. Las vías preferidas para la administración de los presentes
10. compuestos son la vía oral y la vía rectal, aunque pueden utilizarse otras formas de administración. En el primer caso, las drogas se combinan normalmente en las formas de dosificación farmacéuticas, tales como tabletas, cápsulas, elixires, soluciones y similares. La unidad de
15. dosificación puede contener los excipientes usuales, tales como almidón, goma, alcoholes, azúcares, ácidos grasos, etc. Igualmente ha resultado ser muy adecuada la administración por vía rectal, administrándose en este caso la droga en forma de supositorios, en mezcla con
20. vehículos convencionales tales como manteca de cacao, cera, esperma de ballena o polioxietilenglicoles y sus derivados.

La gama de dosificación es de 0,05 a 1 g, aproximadamente, por vía, con preferencia administrada en

25. dosis individuales.

Los siguientes ejemplos intentan ilustrar la invención reivindicada sin restringirla indebidamente a los mismos.

400890



EJEMPLO 1

2-amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

5. En 500 ml de etanol, se añaden gota a gota, 140 g de cloruro de 2-(2-cloroetil)-benzoilo, con refrigeración externa y la solución obtenida de 2-(2-cloroetil)-benzoato de etilo se añade a una mezcla de 350 g de hidrato de hidrazina y 280 ml de etanol. Después de hervir durante 15 horas, el disolvente se separa in vacuo y el residuo se trata con cloroformo. Una vez separada la capa
10. de hidrazina, la solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo oleoso, se disuelve en ácido clorhídrico diluido, se lava la solución ácida con cloroformo, se añade carbonato sódico hasta reacción alcalina y la mezcla se extrae con
15. cloroformo. Después de destilar el cloroformo, el residuo se destila recogiéndose a 130 - 134°C/0,7 mm. Rendimiento 76 g (68 %). El hidrocloreuro tiene un p.f. de 166 - 169°C.

EJEMPLO 2

20. 2-amino-1,4-dihidroisoquinolina-3-(2H)-ona

25. En una solución de 20 ml de hidrato de hidrazina en 80 ml de etanol, se gotean, a temperatura ambiente, 10 g de 2-bromometil-fenilacetato de etilo en 20 ml de etanol, y la mezcla se refluxa durante 2,5 horas. El disolvente se destila in vacuo, el residuo se disuelve en dicloruro de metileno y la solución se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad in vacuo. Rendimiento, 5,3 g (84 %); p.f. 115 - 117°C. El hidrocloreuro tiene un p.f. de 198 - 201°C.

- 30.

400890



EJEMPLO 3

2-[(1-carbetoxietiliden)-amino]-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona

5. A 7 g de 2-amino-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona, en 10 ml de etanol, se añaden 5,1 g de piruvato de etilo en 10 ml de etanol. Después de reposar durante 6 horas, la solución se evapora hasta sequedad y el residuo se recibe en una mezcla de éter dietílico y hexano. Los sólidos se recogen y recristalizan en una mezcla de éter diisopropílico y hexano. Rendimiento, 8,3 g (73 %); p.f. 98 - 99°C.

EJEMPLOS 4 a 12

15. Mediante procedimientos convencionales para la preparación de bases de Schiff, tal como el descrito en el ejemplo 3, se preparan los derivados de benzilidenc de 2-amino-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona con los siguientes compuestos. Se indican el compuesto de partida, el p.f. del producto y el rendimiento.

	<u>Compuesto de partida</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>Rendimiento %</u>
20.	Benzaldehído	118 - 119	87
	4-metilbenzaldehído	144 - 146	73
	4-clorobenzaldehído	154 - 156	74
	Salicilaldehído	204 - 205	85
	3,4-diclorobenzaldehído	172 - 174	80
25.	2-clorobenzaldehído	124 - 126	76
	3-clorobenzaldehído	151 - 153	82
	4-metoxibenzaldehído	134 - 136	90
	3-metilbenzaldehído	112 - 114	76

EJEMPLOS 13 A 15

30. Mediante procedimientos convencionales para la

400890



preparación de bases de Schiff, tal como el descrito en el ejemplo 3, se preparan los derivados de bencilideno de 2-amino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona con los siguientes compuestos. Se indican los compuestos de partida, el p.f. del producto y el rendimiento.

5.

<u>Compuesto de partida</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>Rendimiento %</u>
4-clorobenzaldehído	200 - 3	93
4-metilbenzaldehído	146 - 8	76
3,4-diclorobenzaldehído	213 - 5	94

10.

EJEMPLO 16

2-(4-clorobenzamido)-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

En una solución de 5 g de 2-amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona y 3,2 g de trietilamina en 100 ml de éter dietílico, se gotean, a 10 - 15°C, 5,4 g de cloruro de 4-clorobenzóilo en 50 ml de éter dietílico. El precipitado se recoge, se lava cuidadosamente con agua y se recristaliza en dimetilformamida. Rendimiento, 6,5 g (72 %); p.f. 272 - 273°C.

15.

De acuerdo con un procedimiento alternativo para preparar este compuesto, se utiliza piridina como disolvente sin la adición de trietilamina.

20.

EJEMPLOS 17 A 24

Mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo anterior, se preparan las amidas a partir de 2-amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona y los cloruros de los siguientes ácidos carboxílicos. Se indican también los rendimientos y los puntos de fusión.

25.

17.- Acido acético,	86 %	223 - 225°C
18.- Acido benzóico,	94 %	242 - 244°C
19.- Acido 3,4,5-trimetoxibenzóico,	80 %	194 - 196°C

30.

400890



20.-	Acido salicílico,	76 %	204 - 206°C
21.-	Acido 4-metilbenzónico,	82 %	267 - 269°C
22.-	Acido 3,4-diclorobenzónico,	92 %	252 - 255°C
23.-	Acido metanosulfónico,	80 %	125 - 127°C
5. 24.-	Acido bencenosulfónico,	94 %	195 - 197°C

EJEMPLO 25

2-bencilamino-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona

10. A una solución hirviendo de 2 g de 2-bencilidena-
mino-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona en 100 ml de metanol, se añaden gradualmente 4,0 g de borohidruro sódico y la mezcla se refluxe durante 5 horas. Después de enfriar, se añade ácido acético hasta dar reacción ácida y la mezcla se concentra hasta sequedad in vacuo. Después de añadir una mezcla de dicloruro de metileno-acetona, se fil-
15. tran los sólidos y el filtrato se evapora a sequedad in vacuo. El residuo se destila recogándose a 135 - 145°C/0,5 mm. Rendimiento, 7,2 g (72 %); el hidrocloreuro tiene un p.f. de 183 - 186°C.

EJEMPLO 26

20. 2-bis-(2-hidroxi-etil)-amino-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona

25. Se calienta en un recipiente cerrado a 100°C, durante 6 horas, una solución de 35 g de óxido de etileno y 10 g de 2-amino-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona en 100 ml de metanol. Después de evaporar el disolvente in vacuo, el residuo se destila recogiendo el destilado a 180 - 220°C/0,6 mm. El destilado se disuelve en etanol y se diluye con una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El hidrocloreuro precipitado tiene un
30. p.f. de 180 - 181°C. Rendimiento, 66 %. La base libre tie-

400890



ne un p.f. de 124 - 127°C.

EJEMPLO 27

2-dimetilamino-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona

5. Se refluxe durante 8 horas, una mezcla de 5 g de 2-amino-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona, 6,4 ml de ácido fórmico al 90 %, 5,1 g de formaldehído al 40 %. Después de enfriar y añadir 1 ml de ácido clorhídrico, la solución se evapora hasta sequedad in vacuo. Al residuo se añade una solución acuosa de carbonato sódico y
10. la solución se extrae con dicloruro de metileno. Después de separar el disolvente, el residuo se destila in vacuo recogiendo el destilado a 130°C/0,5 mm. Rendimiento, 4 g (70 %). El hidrocloreuro tiene un p.f. de 179 - 181°C; el sulfato tiene un p.f. de 226 - 228°C.

15.

EJEMPLO 28

2-fenilcarbamo-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona

20. Se deja reposar durante 1 hora, a temperatura ambiente, una mezcla de 7 g de 2-amino-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona, 5,14 g de isocianato de fenilo y 40 ml de etanol. El precipitado se recoge, se lava con etanol y éter dietílico y se seca. Rendimiento, 10 g (90 %) p.f. 229 - 231°C.

EJEMPLO 29

25. Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo anterior, pero empleando isotiocianato de fenilo en lugar de isocianato de fenilo, se obtiene la 2-feniltiocarbamo-3,4-dihidroisquinolina-1(2H)-ona, Rendimiento, 90 %; p.f. 180 - 182°C.

30.

400890



EJEMPLO 30

2-benzamido-1,4-dihidroisquinolina-3(2H)-ona

- En una solución de 5 g de 2-amino-1,4-dihidroisquinolina-3(2H)-ona, en 60 ml de dioxano y 30 ml de éter dietílico, se añaden gota a gota, 4,4 g de cloruro de benzoilo en 20 ml de éter dietílico y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de filtrar, el sólido recogido se lava cuidadosamente con agua, se seca y se recristaliza en acetona. Rendimiento, 6 g (68,5 %); p.f. 205 - 207°C.

EJEMPLOS 31 A 37

15. Siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo anterior, se preparan las amidas de 2-amino-1,4-dihidroisquinolina-3(2H)-ona con los siguientes ácidos. Se suministran los rendimientos y los puntos de fusión.

- | | | | | |
|------|------------------------|----------------------------|-------------|-------------|
| 31.- | Acido acético, | 76 % | 144 - 147°C | |
| 32.- | Acido 4-clorobenzóico, | 81 % | 249 - 251°C | |
| 20. | 33.- | Acido 3,4-diclorobenzóico, | 96 % | 268 - 271°C |
| | 34.- | Acido metanosulfónico, | 74 % | 158 - 160°C |
| | 35.- | Acido bencenosulfónico, | 93 % | 188 - 190°C |

- 36.- Utilizando más de dos cantidades equimoleculares de cloruro de ácido bencenosulfónico se obtiene la 2-bis(bencenosulfonil)amino-1,4-dihidroisquinolina-3(2H)-ona. Rendimiento, 95 %; p.f. 204°C.

25. 37.- La acetamida se prepara también empleando anhídrido acético en presencia de piridina. Cuando se utiliza un exceso de anhídrido acético en un baño de agua hirviendo se obtiene el derivado N,N-diace-
- 30.

400890



tilo; p.f. 102 - 103°C.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 30, se prepararon también los siguientes compuestos:

5. 2-(p-toluilamino)-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona;
rendimiento: 80,5 %; p.f. 208 - 210°C.
- 2-(p-metoxibenzoilamino)-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona; rendimiento: 86,4 %; p.f. 218 - 220°C.
- 2-(o-clorobenzoilamino)-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona; rendimiento: 80 %; p.f. 173 - 174°C.
10. 2-(m-clorobenzoilamino)-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona; rendimiento: 85 %; p.f. 235 - 237°C.
- 2-(3,4,5-trimetoxibenzoilamino)-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona; rendimiento: 78,5 %; p.f. 195 - 197°C.

EJEMPLO 38

15. 2-bencilidenamino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona

El compuesto se prepara mediante el procedimiento normalmente utilizado para la preparación de bases de Schiff. Rendimiento, 86 %, p.f. 170 - 171°C.

EJEMPLO 39

20. 2-carbamido-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona

A una suspensión de 1,62 g de 2-amino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona en 25 ml de agua, adicionada con 0,011 moles de ácido clorhídrico y calentada a 45°C, se añade 1 g de isocianato sódico. Transcurridos 10 minutos, el precipitado se recoge y se seca. Rendimiento, 1,8 g (88 %); p.f. 204 - 206°C.

EJEMPLO 40

25. 2-fenilcarbamido-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona

A una suspensión de 1,62 g de 2-amino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona en 32 ml de benceno, se añaden

30.

400890



- 14 -

5. 1,2 g de isocianato de fenilo. La temperatura de la mezcla se eleva espontáneamente a 50 - 60°C aproximadamente. Después de enfriar, el precipitado se recoge y se lava con éter dietílico y se recristaliza en etanol. Rendimiento, 2,25 g (80 %), p.f. 220 - 223°C.

EJEMPLO 41

2-piperidino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

10. Se refluje durante 16 horas una mezcla de 3,4 g de 2-amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona, 4,6 g de 1,5-dibromopentano y 1,27 g de carbonato sódico en 80 ml de etanol acuoso al 50 %. La mezcla de reacción se evapora entonces hasta sequedad y el residuo se lava con agua y se extrae entonces con diclorometano. La solución obtenida se cromatografía sobre una columna de gel de sílice mediante elución con cloroformo. Rendimiento, 2,5 g; p.f. 15. 90 - 92°C. El hidrocloreto funde a 198 - 201°C.

EJEMPLO 42

Hidrocloreto de 2-pirrolidino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

20. El compuesto se prepara siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 41, pero utilizando 1,4-dibromobutano, en lugar de 1,5-dibromopentano.

25. El hidrocloreto se obtiene por adición de cloruro de hidrógeno a una solución de éter dietílico de la base; p.f. 209 - 211°C.

EJEMPLO 43

2-(N-metil-N-bencenosulfonil)amino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona

30. Se disuelven 3 g de 2-bencenosulfonamido-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona en 7,5 ml de hidróxido sódico

POOR
QUALITY



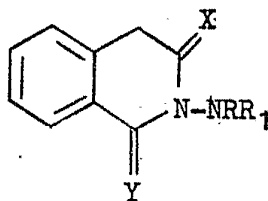
- al 10 % y se añaden a la solución 30 ml de agua a 70°C y, después de enfriar a temperatura ambiente, 1 ml de sulfato de dimetilo. La mezcla se mantiene bajo agitación durante 1 hora mas y entonces se añade 1 ml de sulfato de di-
5. metilo. Se continúa la agitación durante 1 hora seguido por una adición mas de 1 ml de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se deja entonces reposar durante una noche y el precipitado se recoge sobre un filtro y se cristaliza en metanol. Rendimiento, 95 %; p.f. 93 - 95°C,
10. EJEMPLO 44
2-(N-metil-N-bencenosulfonil)-amino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona
 Este compuesto se prepara de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el ejemplo anterior. Rendimiento, 86 %; p.f. 136 - 138°C.
15. EJEMPLO 45
2-metilamino-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona
 Se añaden 2 g del compuesto del ejemplo anterior a 8 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de seis horas se añaden 80 ml de éter dietílico anhidro a la mezcla de reacción y el precipitado formado se recoge y se trata con carbonato sódico acuoso y se extrae con una solución de diclorometano. Después de la evaporación in vacuo del disolvente, el residuo pesa 0,8 g; p.f. 80 - 81°C.
20. EJEMPLO 46
2-metilamino-1,4-dihidroisoquinolina-3(2H)-ona
 El compuesto se prepara de acuerdo con el método del ejemplo anterior empleando el compuesto del ejemplo 43 como material de partida. Rendimiento, 75 %; p.f. 70-71°C.
25. De acuerdo con los métodos aquí descritos, pueden
- 30.

400890

- 16 -



prepararse otros compuestos. En la siguiente lista, se indica algunas sustancias representativas.



X	Y	R	R ₁
H ₂	O	H	2-carboxifenilo
H ₂	O	H	2-aminobenzoilo
O	H ₂	H	2-aminobenzoilo
H ₂	O	H	SO ₂ CF ₃
H ₂	O	H	ciclohexilo
O	H ₂	H	ciclopentilo
O	H ₂	H	ciclopropilo
H ₂	O	H	nicotinoilo
H ₂	O	H	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
O	H ₂	H	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$
O	H ₂	H	-(CH ₂) ₂ -COOH
H ₂	O	H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅
O	H ₂	H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{''} \\ -\text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$
H ₂	O	H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{''} \\ -\text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$

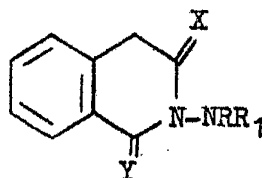


- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

5. indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Italia, bajo los números y fechas siguientes: 21931 A/71 de 18 de marzo de 1971
10. y 33006 A/71 de 28 de diciembre de 1971; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DIHIDRO-2-AMINOISOQUINOLINAS; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1ª.- Procedimiento para preparar dihidro-2-aminoisoquinolinas, de fórmula general:



I

20. en la que X e Y son diferentes y representa hidrógeno u oxígeno; R y R₁ se eligen independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, mono y dialquilo(inferior)amino-alquilo(inferior), carboxialquilo inferior, carboalcoxialquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo,
25. acilo derivado de una mitad de ácido carboxílico alifático-

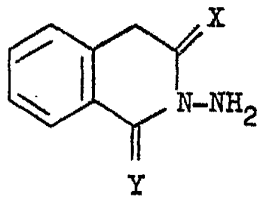


400890

- 18 -



- co, aromático, o heterocíclico; carbamilo, tiocarbamilo, arilcarbamilo, ariltiocarbamilo, guanilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo; o R y R₁ tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, representan
5. un radical aralquilidenamino, alquilidenamino, carboxialquilidenamino, carbalcoxialquilidenamino, cicloalquilidenamino o forman un anillo heterocíclico de 5 - 7 átomos; caracterizado porque comprende poner en contacto un
10. compuesto elegido entre 2-(2-haloetil)-bénzoatos y 2-(halometil)-fenilacetatos de alquilo con un gran exceso de hidrazina, en un alcohol inferior, durante 1 - 20 horas; y, si se desea, se introducen los radicales R y R₁ en la 2-aminoisoquinolina obtenida, de fórmula:



- 2^a.- Procedimiento para preparar dihidro-2-aminoisoquinolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 15.

Esta Memoria consta de 18 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 21 MAR. 1973

20.

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

I. GOMEZ ACEBO Y MOJER
p. p. Firmados L. Gosta Fernández

