

PATENTE DE INVENCIÓN

d - 23 62 539

Int. Cl.² C07D/A61K

3.^A COPIA

Memoria Descriptiva

432974

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE

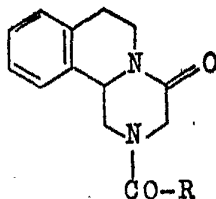
~~2-ACIL-4-OXO-PIRAZINO-ISOQUINOLINA~~

CONCEDIDA

15 OCT 1976

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG
entidad alemana, residente en Darmstadt, República
Federal Alemana

La invención se refiere a nuevos derivados de
2-acil-4-oxo-hexahidro-4H-pirazino/ β ,1-a/isoquinolina
de fórmula general 1,



1

POOR
QUALITY

donde COR significa un resto acilo con hasta 26 átomos de carbono donde, en el caso de que R signifique un resto fenilo, este resto está sustituido, así como a las sales fisiológicamente compatibles y sales amónicas de estos compuestos.

Por razones de brevedad se emplearan a continuación las denominaciones "HPI" por "4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino/2,1-a/isoquinolina" y "-HPI" por "-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino/2,1-a/isoquinolina".

Por lo tanto, los compuestos de fórmula 1 se pueden denominar "2-acil-HPI".

La invención tenía por cometido hallar nuevos medicamentos para la medicina humana y veterinaria. Este cometido se resolvió poniendo a disposición los compuestos de fórmula 1.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula 1, con buena compatibilidad, poseen excelentes propiedades parasitológicas y farmacológicas. Tienen, entre otros, un valioso efecto antihelmíntico y desarrollan especialmente un amplio espectro de eficacia contra los cestodos y trematodos. Además, pueden presentar propiedades psicotrópicas e influenciadoras de la presión sanguínea. Los compuestos de fórmula 1 se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos en la medicina humana y/o veterinaria, especialmente para lograr efectos antihelmínticos, y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

Al igual que los compuestos racémicos de fórmula 1 tienen eficacia los posibles antípodas ópticos, especialmente aquellos que corresponden al HPI levogiro con respecto a la configuración óptica.

Objeto de la invención son los compuestos de fórmula 1, donde el resto -CO-R tiene el significado indicado, así como sus sales fisiológicamente compatibles, sales amónicas cuaternarias y antípodas ópticos.

Entre las 2-acil-HPI de fórmula 1 tienen preferencia los compuestos de fórmulas la a lk, que corresponden a la fórmula 1 y donde el resto acilo (-CO-R), en cada caso, tiene el siguiente significado:

la un grupo benzilo, que en cada caso está una vez sustituido en la posición o por fluor ó en la posición m ó bien p por fluor, cloro, nitro, hidroxilo, amino, formilamino, acetilamino, pentanoilamino, hexanoilamino, octanoilamino, oleoilamino, metoxiacetilamino, metilamino, dimetilamino ó alilamino;

lb un grupo ciclopropil-, ciclobutil-, ciclopentil-, ciclohexil- ó cicloheptilcarbonilo, que, en caso dado, está adicionalmente sustituido en cada caso una vez por fluor, cloro, nitro, hidroxilo, amino, formilamino, acetilamino, pentanoilamino, hexanoilamino, octanoilamino, oleoilamino, metoxiacetilamino, metilamino, dimetilamino ó alilamino;

lc un grupo alcanilo con hasta 8 átomos de carbono, que, en caso dado, está adicionalmente sustituido por metoxi ó etoxi;

ld furil-2-carbonilo, furil-3-carbonilo, tienil-2-carbonilo, tienil-3-carbonilo ó 2-tienilmercaptometil-carbonilo;

le un grupo 2-, 3- ó 4-piridil-carbonilo o bien 2-,

3- ó 4-N-oxido-piridil-carbonilo que, en caso dado, está adicionalmente sustituido en cada caso una vez por fluor, cloro, hidroxil, amino, formilamino, acetilamino, pentanoilamino, hexanoilamino, octanoilamino, oleoilamino, metoxiacetilamino ó dimetilamino;

5

lf

un grupo aminoalcanoilo (con hasta 4 átomos de carbono), aminocicloalquilcarbonilo (con 6 a 8 átomos de carbono), aminobenzoil- o aminopiridilcarbonilo, que en el N-átomo está sustituido por bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxil-3-metoxibencilideno, carboximetilideno, 3-fenil-2-propen-ilideno o furfurilideno;

10

lg

un grupo fenilazobenzoilo cuyo resto fenilo en posición final está sustituido en la posición p por hidroxil, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, amino, alquilamino con hasta 4 átomos de carbono ó dialquilamino con hasta 8 átomos de carbono, y en los demás lugares puede estar, en caso dado, adicionalmente sustituido por carboxil, acilamino alifático con hasta 4 átomos de carbono, halógeno, sulfo ó alquilo con hasta 4 átomos de carbono;

15

20

lh

un grupo amino-cicloalquil-carbonilo con 6 - 8 átomos de carbono, un grupo aminobenzoilo o un grupo aminopiridilcarbonilo, cuyos grupos amino están protegidos por un grupo bencilo, en caso dado sustituido por hidroxil y/o metoxil;

25

li

un grupo tiazolil-, isotiazolil-, oxazolil- ó isoxazolil-carbonilo, en caso dado adicionalmen-

30

te sustituido por metilo o nitro;
lk un grupo 2-, 3- ó 4-piperidil-carbonilo que en el átomo de nitrógeno está sustituido por formilo, acetilo, pentanoilo, hexanoilo, octanoilo, oleoilo, metoxiacetilo, carboximetilo, alilo, bencilo (que en caso dado puede estar sustituido por hidroxilo o metoxi) ó 3-fenilpropilo así como las sales fisiológicamente compatibles, sales amónicas cuaternarias y antípodas ópticos de los compuestos l a lk.

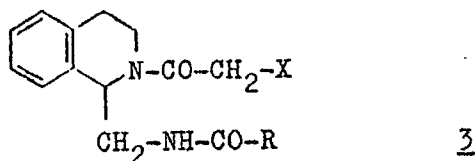
Sean especialmente destacados los compuestos de fórmula l donde el resto R tiene el siguiente significado: ciclohexilo, o-, m- y p-fluorfenilo, p-clorofenilo, m- y p-aminofenilo, m- y p-formilaminofenilo, p-nitrofenilo y 3-piridilo, además, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloheptilo, m-clorofenilo, m- y p-hidroxifenilo, m- y p-metilaminofenilo, m- y p-dimetilaminofenilo, m- y p-acetilaminofenilo, m- y p-metoxiacetilaminofenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tienil-2-mercaptometilo, 2-furilo, 2- ó 3-piridilo, 1-oxido-3-piridinio.

Objeto de la invención es además un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula l que se caracteriza porque 4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino/2,1-a/isoquinolina (HPI) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 2

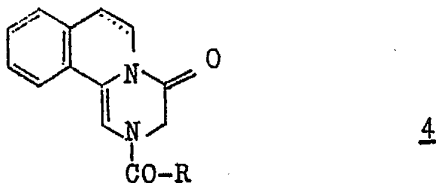


2

donde R tiene el significado indicado en la fórmula l, o con un derivado funcional del mismo, o porque un compuesto de fórmula 3



5 donde R tiene el significado indicado en la fórmula 1 y X significa F, Cl, Br, I, metilsulfoniloxi ó arilsulfoniloxi con 6 a 10 átomos de carbono, preferentemente p-toluenosulfoniloxi, en presencia de un agente ciclizante, se cicliza bajo condiciones disociadoras de HX, o porque un compuesto de fórmula 4



10 en la que la línea de puntos significa que en la posición 6,7 del sistema de anillo se puede encontrar un enlace doble, se trata con un agente reductor, y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula 1 un resto R se transforma en otro resto R, y/o porque un compuesto racémico 1 obtenido se disocia en sus antípodas ópticos, y/o porque una base de fórmula 1 obtenida se transforma en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles ó sales amónicas cuaternarias, o porque una base de fórmula 1 se libera de sus sales de adición de ácido.

20 En general, el resto R puede significar por ejemplo, uno de los restos siguientes: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo o un resto heterocíclico.

Aquí, el resto alquilo puede ser de cadena recta

o ramificada y contener hasta 17, especialmente hasta 6 átomos de carbono. En el resto cicloalquilo pueden estar presentes 3 - 12, preferentemente 3 - 7 átomos de carbono, pudiendo 2 ó 3 átomos de carbono estar también enlazados entre si por puentes de endoalquileno. El resto cicloalquilo puede contener especialmente hasta 8, el resto aralquilo especialmente hasta 10 átomos de carbono. El resto arilo puede estar parcialmente ó - en el caso del resto naftilo - también totalmente hidrogenado y contener hasta 10 átomos de carbono. El resto heterocíclico, finalmente, puede contener hasta 15 átomos de carbono y, en caso dado estar enlazado por un grupo alquilo o tialquilo de cadena recta o ramificada (con hasta 4 átomos de carbono) con el grupo carbonilo adyacente. En los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo o bien heterocíclicos pueden estar también contenidos enlaces dobles y/o triples adicionales; asimismo pueden estar estos restos sustituidos.

Preferentemente, R significa un grupo alquilo con hasta 8 átomos de carbono, que puede estar sustituido por alcoxi con hasta 4 átomos de carbono; un grupo cicloalquilo con hasta 7 átomos de carbono, que puede estar sustituido por fluor, cloro, nitro, amino, alquilamino ó dialquilamino en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en el resto alquilo, alilamino, bencilamino (que en caso dado también puede estar sustituido por hidroxí y/o metoxi), acilamino alifático (en caso dado también insaturado) con hasta 18 átomos de carbono, amino protegido como base de Schiff, hidroxí o alcoxi con hasta 4 átomos de carbono; un grupo fenilo que está sustituido por fluor, cloro, nitro, amino, alquilamino ó dialquilamino, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en

el resto alquilo, alilarino, bencilamino (que en caso dado puede estar también sustituido por hidroxí y/o metoxi), acilamino alifático (en caso dado también insaturado) con hasta 18 átomos de carbono, amino protegido como base de Schiff, hidroxí o alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, fenilazo (que en caso dado puede estar también sustituido por hidroxí, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, fluor, cloro ó alquilo inferior), carboximetilamino ó alcoxiacetilamino con hasta 4 átomos de carbono en el resto alcoxi; un grupo tienilo, tienilmercaptometilo, furilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o piridilo; ó un grupo piperidilo, que en caso dado puede estar sustituido por alquilo con hasta 4 átomos de carbono, bencilo o acilo alifático (en caso dado también insaturado) con hasta 18 átomos de carbono.

A continuación se explican en detalle los significados de los restos R:

El alquilo contiene preferentemente 1 - 6 átomos de carbono y puede estar, por ejemplo, por los restos siguientes: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, n-pentilo, 1-metil-n-butilo, 2-metil-n-butilo, isopentilo, 1-etil-propilo, 1,1-dimetil-n-propilo, terc.pentilo, n-hexilo, 1,1-dimetil-n-butilo, 2,2-dimetil-n-butilo, isohexilo, n-heptilo, 1,1-dimetil-n-pentilo, n-octilo, 2-etilhexilo, además: n-nonilo, 1-(n-butil)-n-pentilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, n-heptadecilo, u otros isómeros de estos restos, por ejemplo, isodecilo, isododecilo, etc.

El cicloalquilo contiene convenientemente 3 - 12, preferentemente 3 - 7 átomos de carbono. Este significa pre-

ferentemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, además, ciclooctilo, ciclounonilo, ciclodecilo, cicloundecilo ó ciclododecilo. 2 ó 3 átomos de carbono en el resto cicloalquilo pueden estar también unidos entre si mediante puentes de endoalquileno, por ejemplo, por puentes de endoalquileno con 1 - 8, preferentemente 1 - 2 átomos de carbono, así como por $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, además, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Por lo tanto, entran en consideración, preferentemente, por ejemplo, los siguientes restos: biciclo/2,2,1/heptilo-2, biciclo/2,2,2/octilo-2, biciclo/3,2,2/nonilo-2, -3 y -6, además, entre otros, biciclo/4,2,2/decilo-2, -3 y -7, biciclo/4,3,2/undecilo-2, -3, -7, -8 y -10 ó adamantilo, así como sistemas bicíclicos alquilados, tales como, por ejemplo, 7-metil-biciclo/2,2,1/heptilo, 7-etil-biciclo/2,2,1/heptilo, 7,7-dimetil-biciclo/2,2,1/heptilo, 7,7-dietilbiciclo/2,2,1/heptilo, 1,7,7-trimetil-biciclo/2,2,1/heptilo, 1-metil-biciclo/2,2,2/octilo ó 1,2,3-trimetil-biciclo/2,2,2/octilo.

Los restos cicloalquil-alquilo pueden poseer preferentemente hasta 8 átomos de carbono y significar, por ejemplo: ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo o bien ciclohexiletilo.

Los restos alquilo o bien cicloalquilo pueden contener también enlaces insaturados y tener, entre otros, por ejemplo, los significados siguientes: etenilo, etinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 8-heptadecenilo, 1-ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 2-cicloheptenilo, 3-cicloheptenilo, 4-cicloheptenilo, además, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-ciclooctenilo, 2-ciclooctenilo, 3-

ciclooctenilo, 4-ciclooctenilo, 5-ciclooctenilo, 1-propinilo, ó 2-propinilo.

5 El aralquilo contiene preferentemente hasta 10 átomos de carbono y significa, por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-metil-1-feniletilo o bien 1-metil-2-feniletilo.

10 El arilo contiene preferentemente hasta 10 átomos de carbono y significa, por ejemplo, fenilo sustituido, naftilo-1 ó naftilo-2, además, fenantrilo-1 (ó bien -2, -3, -4, -9).

Los grupos naftilo pueden estar también parcial o totalmente hidrogenados y significan, por ejemplo: 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo ó bien decalilo (cis ó trans).

15 Los restos heterocíclicos pueden ser, por ejemplo, sistemas heteroaromáticos de cinco y de seis miembros que en caso dado están condensados con uno o dos grupos benzoicos o bien un segundo heterociclo de cinco o de seis miembros, así, por ejemplo, preferentemente: pirrilo-1 (o
20 bién -2 ó -3), tienilo-2 (o bien -3), furilo-2 (ó bien -3) indolilo-1 (o bien -2, -3, -4, -5, -6 ó -7), benzofurilo-2 (o bien -3, -4, -5, -6 ó -7), benzotienilo-2 (o bien -3, -4, -5, -6 ó -7), piridilo-2 (o bien -3 ó -4), α - ó bien γ -piranilo-2 (o bien -3 ó -4), α - ó bien γ -tiopiranilo-2
25 (o bien -3 ó -4), quinolilo-1 (o bien -3, -4, -5, -6, -7 ó -8), isoquinolilo-1 (o bien -3, -4, -5, -6, -7 u -8) ó además: carbazolilo-1 (o bien -2, -3, -4 ó -9), pirazolilo-1 (o bien -3, -4 ó -5), imidazolilo-1 (o bien -2, -4 ó -5), benzopirazolilo-1 (o bien -2, -4, -5, -6 ó -7), benzimidazo-
30 lilo-1 (o bien -2, -4 ó -5), oxazolilo-2 (o bien -4 ó -5),

benzoxazolilo-2 (o bien -4, -5, -6 ó -7), tiazolilo-2 (o bien -4 ó -5), benzotiazolilo-3 (o bien -4, -5, -6 ó -7), isoxazolilo-3 (o bien -4 ó -5), isotiazolilo-3 (o bien -4 ó -5), 1,2,3-triazolilo-1 (o bien -2 ó -4), 1,2,4-triazolilo-1 (o bien -3 ó -5), tetrazolilo-1 (o bien -2 ó -5), 1,2,3- ó bien 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-, 1,3,4- ó bien 2,1,5-tiadiazolilo, 2,1,3-benzo-tiadiazolilo-5, acridinilo-1 (o bien -2, -3, -4, -5, -6, -7, -8 ó -9), piridazinilo-3 (o bien -4), pirimidinilo-2 (o bien -4 ó -5), pirazinilo, fenazinilo-1 (ó bien -2), fenoxazinilo-1 (o bien -2, -3, -4 ó -9), fenotiazinilo-1 (o bien -2, -3, -4 ó -9), tiantrenilo-1 (ó bien -2), 1,2,5-, 1,2,4- ó bien 1,2,3-triazinilo, 1,2,3,4- ó bien 1,2,4,5-tetrazinilo, purinilo-2 (o bien -6, -7, -8 ó -9), pirazolo[3,4-d]pirimidinilo-2 (o bien -6, -7 ó 9), pteridinilo, cinolinilo-3 (o bien -4, -5, -6, -7 ó -8), ftalazinilo-1 (o bien -5 ó -6), quinazolinilo-2 (o bien -4, -5, -6, -7 ó -8), quinoxalinilo-2 (o bien -5 ó -6), 1,5-naftiridinilo-2 (o bien -3 ó -4) ó nalidixinilo. Los restos heterocíclicos pueden estar también parcial o totalmente hidrogenados y tener, preferentemente, el siguiente significado: 1,4-dioxanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo ó piperazinilo; además: 1,3-dioxanilo, pirrolinilo, dihydrofurilo, pirazolinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, 2,3-dihydrobenzotiazolilo, dihydropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,2-dih-

droquinolilo, 3,4-dihidroquinolilo, 1,2-dihidroisoquinolilo, 3,4-dihidroisoquinolilo, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, cromenilo, cromanilo, dihidropirazinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirazinilo, 1,4-tiazinilo.

Estos restos de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo o bien restos heterocíclicos pueden estar en caso de ser substituidos una o varias veces, pudiéndose encontrar también varios substituyentes en un átomo de carbono o encontrarse los substituyentes, si es posible, en la posición cis ó trans. Como substituyentes entran en consideración, por ejemplo, uno o varios de los siguientes: alquilo con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo, preferentemente: metilo ó etilo, además, también n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo ó terc.butilo; halógenoalquilo con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo ó clorometilo; hidroxialquilo con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, hidroximetilo ó hidroxietilo, aminoalquilo con hasta 4 átomos de carbono, así como los correspondientes restos de mono- y dimetil-, así como mono- y dietilamino, por ejemplo, preferentemente: aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, además, etilaminometilo, dietilaminometilo, etilaminoetilo, dietilaminoetilo, metilamino-n-propilo, dimetilamino-n-propilo, dietilamino-n-butilo, etc.; arilo con 6 a 10 átomos de carbono, así, preferentemente, fenilo; aralquilo con 7 a 19 átomos de carbono, así preferentemente bencilo, además, trifenilmetilo; halógeno, así preferentemente: fluor ó cloro, además bromo ó yodo; hidroxi; alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, así por

ejemplo, preferentemente metoxi ó etoxi, además n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi ó terc.butoxi; aciloxi con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo, formiloxi, acetoxi ó propioniloxi; acetoxi sustituido, así por ejemplo, trifluoracetoxi ó metoxiacetoxi; ariloxi con 6 - 10 átomos de carbono, así, preferentemente fenoxi; ariloxi sustituido, por ejemplo, o-, m- ó p-fluorfenoxi, o-, m- ó p-clorofenoxi, o-, m- ó p-aminofenoxi, o-, m- ó p-metilaminofenoxi, o-, m- ó p-dimetilaminofenoxi, o-, m- ó p-formilaminofenoxi ó o-, m- ó p-acetilaminofenoxi; amino; alquilamino con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo, preferentemente: metilamino, etilamino, además, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec.butilamino ó terc.butilamino; dialquilamino con grupos alquilo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo, con preferencia: dimetilamino, dietilamino o metiletilamino, además, metil-n-propilamino, metil-isopropilamino, metil-n-butilamino, etil-n-propilamino, etil-isopropilamino, etil-n-butilamino, di-n-propilamino, di-isopropilamino ó di-n-butilamino; trialquilamonium con grupos alquilo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo, trimetilamonium, trietilamonium; alquenilamino con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, vinilamino, 1-propenilamino, alilamino, 1-butenilamino, 2-butenilamino ó 3-butenilamino; aralquilo, en caso dado sustituido por OH, OCH₃, NHCH₃, N(CH₃)₂, SCH₃, CH₃ y/o C₂H₅, por ejemplo, bencilamino, 2-hidroxibencilamino, 2-hidroxi-3-metoxibencilamino; acilamino con hasta 18 átomos de carbono, donde el grupo acilo se deriva de ácidos grasos saturados o insaturados, preferentemente de ácidos grasos con 1 - 18 átomos de carbono, por ejemplo,

formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, pentanoilamino, hexanoilamino, heptanoilamino, octanoilamino, decanoilamino, dodecanoilamino, palmitoilamino, esteroilamino, oleoilamino, linoloilamino, linolenoilamino; acilamino, 5 donde el grupo acilo se deriva del ácido trifluoracético o de un ácido alcoxi inferior-acético (alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono), por ejemplo, trifluoracetilamino, metoxiacetilamino, etoxiacetilamino, propoxiacetilamino, isopropoxiacetilamino, butoxiacetilamino, terc.butoxiacetilamino; acilamino, 10 donde el grupo acilo se deriva de ácidos dicarboxílicos (con 4 a 8 átomos de carbono), que pueden formar anhídridos cíclicos, por ejemplo, 3-carboxi-propionilamino (succinilamino), 3-carboxi-cis-prop-2-enoilamino (maleinilamino), 2-carboxi-ciclopentilcarbonilamino, 2-carboxi-ciclohexilcarbonilamino, ftaloilamino, 2- ó 3-carboxi-piridil-2- ó 15 también -2-carbonilamino, 3-(carboxietil-mercapto)-propionilamino; sulfamino, oxicarbonilamino sustituido con un resto orgánico con hasta 15 átomos de carbono, así, por ejemplo, etoxicarbonilamino, terc.butoxicarbonilamino, benciloxicarbonilamino ó 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilamino, además, ciano- 20 terc.butoxicarbonilamino, 2-bifenilil-(4)-isopropoxicarbonilamino, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, fluorenil-(9)-metoxicarbonilamino, p-nitrobenciloxicarbonilamino, p-clorobenciloxicarbonilamino, p-fenilazobenciloxicarbonilamino, p-(p-metoxifenilazo)-benciloxicarbonilamino ó ciclopentiloxi- 25 carbonilamino; alquiliden- ó bien aralquilidenamino con hasta 9 átomos de carbono, así, por ejemplo, bencilidenamino, p-metilbencilidenamino, o-hidroxibencilidenamino, p-metoxibencilidenamino, 3,4-dimetoxibencilidenamino, 2-hidroxi-3- 30 metoxibencilidenamino, isopropilidenamino, sec.butilidenamino,

no, carboximetilnamino, 3-fenil-2-propen-1-ilidenamino, furfurilidenamino ó 5-nitrofurfurilidenamino; los restos sulfo y disulfo formados por adición de bisulfito a los restos mencionados en último lugar, por ejemplo, α -sulfo-bencilamino, α -sulfo-2-hidroxibencilamino, α -sulfo-2-hidroximetoxi-bencilamino, sulfometilamino, 1-sulfoetilamino, 1-sulfo-1-carboximetilamino, (1,3-disulfo-3-fenil)-propilamino; fenilazo sustituido por hidroximetoxi con hasta 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoximetoxi ó etoximetoxi), amino, alquilamino con hasta 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilamino o etilamino) y/o dialquilamino con hasta 8 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino o dietilamino) (preferentemente sustituido en la posición p) ó naftilazo-1 ó bien -2, que en caso dado pueden estar sustituidos además por carboximetoxi, alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo), acilamino con hasta 4 átomos de carbono (por ejemplo, formilamino ó acetilamino), halógeno (por ejemplo, fluor, cloro o bromo), sulfo, alcoxisulfonilo (por ejemplo, metoxisulfonilo o etoxisulfonilo) y/o alquilo con hasta 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isobutilo, terc.butilo); así, por ejemplo, 3-carboxi-4-hidroxifenilazo, 4-dimetilaminofenilazo, 4-dietilaminofenilazo, 2-metil-4-hidroxifenilazo, 4-metoxi- ó bien 4-etoxi-fenilazo; un grupo amino protegido por un resto mono- o disacárido conteniendo 5 a 12 átomos de carbono, preferentemente por un resto monosacárido oxidado en el átomo de carbono 1 y/o en el átomo de carbono en la posición final con relación al ácido carboxílico, por ejemplo, preferentemente gluconoilamino, glucuronoilamino, sacaroilamino, galactonoilamino, galacturonoilamino, muciloilamino, manonoilamino, mano-sacaroil-

amino, arabinonoilamino y ribonoilamino, además, maltobionoilamino, lactobionoilamino y sacarobionoilamino; mercapto; alquilmercapto con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo, preferentemente: metilmercapto o etilmercapto, además, 5 n-propilmercapto, isopropilmercapto, n-butilmercapto, isobutilmercapto, sec.butilmercapto ó terc.butilmercapto; arilmercapto con 6 a 10 átomos de carbono, preferentemente fenilmercapto; acilmercapto con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente metilmercapto; acilmercapto con hasta 4 átomos 10 de carbono, por ejemplo, formilmercapto, acetilmercapto, propionilmercapto; tienil-2-mercapto; tienil-3-mercapto; nitro; ciano; carboxi; alcoxicarbonilo con hasta 4 átomos de carbono en el componente alcohólico, así, por ejemplo, preferentemente, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, además, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec.butoxicarbonilo ó terc.butoxicarbonilo; 15 hidrazino; alquil- ó bien arilhidrazino, tal como 1-metilhidrazino, 2-metilhidrazino, 1-etilhidrazino, 2-etilhidrazino, 1,2-dimetilhidrazino, 2,2-dimetilhidrazino, 1,2,2-trimetilhidrazino ó 2-fenilhidrazino; azido; sulfo, alcoxisulfonilo o bien ariloxisulfonilo con hasta 7 átomos de carbono, así, por ejemplo, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo ó p- 20 toliloxisulfonilo; azufre (como grupo tion) y/u oxígeno, preferentemente como grupo ceto ó -N-óxido (N-óxido).

25 Si en el resto R existen grupos amino secundarios entonces estos pueden estar sustituidos por distintos restos acilo; por ejemplo, por un grupo acilo alifático, en caso dado insaturado, con 1 - 18 átomos de carbono, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, penta- 30 noilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoi-

lo, dodecanoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo, linoleoilo, linolenoilo; o por un grupo alcoxiacetilo con 1 - 4 átomos de carbono en el resto alcoxi, por ejemplo, metoxiacetilo, etoxiacetilo, propoxiacetilo, butoxiacetilo, isobutoxiacetilo, 5 terc.butoxiacetilo; o por un resto mono- ó disacárico oxidado en el átomo de carbono 1 y/o en el átomo de carbono en posición final con relación al ácido carboxílico, por ejemplo, gluconoilo, glucuronoilo, sacaroilo, galactonoilo, galacturonoilo, mucicoilo, manonoilo, mano-sacaroilo, arabi- 10 noilo, ribonoilo, maltobionoilo, lactobionoilo, sacarobionoilo; o por el resto acilo de un ácido dicarboxílico (con 4 - 8 átomos de carbono) que puede formar anhídridos cíclicos, por ejemplo, 3-carboxipropionilo (succinoilo), 3-carboxi- 15 cis-prop-2-enoilo (maleinoilo), 2-carboxi-ciclohexil-carbonilo, ftaloilo, 2- ó 3-carboxipiridil-3- o bien -2-carbonilo, 3-(carboxi-etilmercapto)-propionilo; o por un grupo sulfon.

Si en el resto R están contenidos restos carboxi o sulfo estos se pueden presentar también en forma de sus sales de metal alcalino, metal alcalino-térreo o amonio, pre- 20 ferentemente en forma de sus sales sódicas o potásicas.

Los productos de partida de fórmula 2 se pueden emplear en forma de los ácidos libres o como derivados funcionales. Como derivados funcionales son adecuados, por ejemplo, los ésteres de alquilo, lactones, haluros, azidas, así como 25 anhídridos. Los restos alquílicos de los ésteres pueden contener hasta 4 átomos de carbono y significar, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y 30 terc.butilo. Como lactonas entran en consideración, por ejemplo, la 4-butirolactona, además, la 4- y 5-valerolactona así como la 3-hidroxi-3-metil-5-valerolactona. Como haluros se

5 pueden emplear preferentemente los cloruros ó los bromuros, además, los fluoruros y ioduros. Como anhídridos entran en consideración, además de los anhídridos simétricos, también los anhídridos mixtos, cíclicos así como de Leuchs, siempre
10 se pueden derivar de ácidos dicarboxílicos, por ejemplo, de ácido glutárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido ciclo-
butan-1,2-dicarboxílico, ciclopentan-1,2-dicarboxílico, ciclohexan-1,2-dicarboxílico, ácido ftálico. Los anhídridos
15 de Leuchs se forman, por ejemplo, de los aminoácidos y fosgeno, por ejemplo, de los ácidos 1-amino-1-carboxílico del
ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclo-
octano o tiopirano, además de aminoácidos alifáticos, tales como glicina, leucina o isoleucina.

20 En caso de que el resto X signifique arilsulfoniloxi entran entonces preferentemente en consideración el
fenilsulfoniloxi y p-tolilsulfoniloxi, además, por ejemplo, naftil-1-sulfoniloxi o naftil-2-sulfoniloxi.

25 La obtención de los compuestos de fórmula 1 y también la transformación de los compuestos obtenidos de
fórmula 1 en otros compuestos de fórmula 1 se efectúa, por lo demás, según métodos en si conocidos, tal y como están
descritos en la literatura (por ejemplo, en las obras stan-
dard tales como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie
30 de reacción conocidos y adecuadas para las distintas reaccio-

nes.

Todos los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula 1 se pueden en caso dado formar también in situ, de manera que no se aislen de la mezcla de reacción sino se sigan reaccionando inmediatamente a continuación a los compuestos 1.

Los compuestos 1 se pueden obtener preferentemente por reacción de HPI con un ácido carboxílico 2 o uno de sus derivados funcionales. Como derivados funcionales entran preferentemente en consideración los anhídridos de ácido carboxílico, también los anhídridos de ácido carboxílico mixtos, por ejemplo, en anhídrido del ácido p-fluorbenzoico-ácido fórmico, los haluros de ácido carboxílico (por ejemplo, el fluoruro, cloruro, bromuro, ioduro) o las azidas. Como disolvente se puede emplear un exceso del derivado de ácido carboxílico, o se trabaja en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, en hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno; en éteres, tales como diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) ó dioxano; en nitrilos tales como acetnitrilo; o en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono ó clorobenceno. En la acilación se agrega preferentemente una base inorgánica u orgánico, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o potásico, piridina, trietilamina, triisopropilamina. La reacción con el ácido 2 mismo se realiza entre unos 0 y 200°, al emplear sus derivados funcionales se trabaja entre unos 0° y el punto de ebullición del disolvente empleado, preferentemente entre unos 0 y 80°. Los tiempos de reacción se encuentran entre unos 10 minutos y 18 horas, preferentemente entre 30 minutos y 5 horas.

También es posible producir in situ los haluros de ácido carboxílico, especialmente los cloruros, por ejemplo de los ácidos carboxílicos de fórmula 2 y reactivos halogenantes, por ejemplo, tetracloruro de silicio, tricloruro o bromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, cloruro tionílico o pentacloruro de fósforo, convenientemente en uno de los disolventes mencionados y/o bajo adición de una de las bases orgánicas mencionadas. Aquí se da preferencia a temperaturas entre 40° y 200°, especialmente entre 70° y 140°.

La reacción de HPI con un ácido carboxílico libre 2 se puede realizar, por ejemplo, en presencia de diciohexilcarbodiimida en uno de los disolventes inertes mencionados o en piridina. Para esta reacción tienen preferencia las temperaturas bajas (por ejemplo, 0 - 20°).

También es posible hacer reaccionar la HPI con una de las lactonas mencionadas, convenientemente en presencia o bajo ausencia de un catalizador básico, tal como hidruro sódico o potásico, por regla general en presencia de un disolvente inerte, tal como xileno, dimetilformamida (DMF) sulfóxido dimetílico, sulfolan, dioxano, THF ó dietiléter a temperaturas entre unos 0 y unos 200°.

Como producto de partida puede servir, además del HPI racémico, también uno de sus dos antípodas ópticos. Tiene preferencia el (-)-antípoda que por acilación se puede transformar en compuestos 1 ópticamente activos, farmacológicamente especialmente valiosos.

Los compuestos de partida (HPI así como los ácidos carboxílicos de fórmula 2) son conocidos o se pueden obtener en analogía a los compuestos conocidos según procedimientos standard.

Los compuestos de fórmula 1 se pueden obtener también ciclizando un compuesto de fórmula 3 en presencia de un agente ciclizador bajo condiciones disociadoras de HX. Como agentes ciclizadores son adecuadas las bases fuertes, tales como preferentemente butillitio ó terc.butilato potásico, además, fenillitio, hidruro sódico, alcoholatos, tales como metilato, etilato, propilato, isopropilato sódicos o potásicos, n-butilato y terc.butilato sódicos o potásicos, amidas, tales como diisopropilamida de litio o la correspondiente amida sódica o potásica. Se trabaja por regla general en un disolvente inerte, tal como benceno, hexano, terc.butanol, THF, hexametiltriamida de ácido fosfórico, dioxano, éter, DMF, sulfoxido dimetílico, acetonitrilo, en caso deseado bajo nitrógeno. Las temperaturas de reacción se encuentran entre unos -20° y el punto de ebullición del disolvente empleado. La reacción dura entre unas 15 minutos y unas 30 horas, preferentemente 10 a 14 horas.

La ciclización se puede efectuar también con compuestos ópticamente activos de fórmula 3 como producto de partida y conduce entonces a compuestos 1 ópticamente activos.

Los productos de partida de fórmula 3 se obtienen según métodos conocidos por la literatura, por ejemplo, de las correspondientes 1-ciano-1,2-dihidro- ó bien 1-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinas que en la posición 2 están sustituidas por el resto R-CO- (que tiene el significado indicado bajo la fórmula 1). Estos se hidrogenan en níquel Raney a temperaturas más elevadas y presiones más altas bajo transferencia del resto R-CO a las correspondientes N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil-1-metil)-acilamidas que a continuación

se transformen con compuestos de fórmula $X-CH_2-CO-X$, por ejemplo, cloruro cloroacético, en los compuestos de fórmula 3.

5 También es posible obtener los compuestos de fórmula 1 por reducción, preferentemente por hidrogenación catalítica de un compuesto de fórmula 4. Como catalizadores entean aquí en consideración los catalizadores usuales conocidos por la literatura, preferentemente los catalizadores de metal noble, pero también de cobre-cromo-óxido, así como
10 de níquel y cobalto. Los catalizadores de metal noble pueden presentarse por ejemplo, como catalizadores sobre soportes (por ejemplo, paladio sobre carbón), como catalizadores de óxido (por ejemplo, óxido de platino) o como catalizadores de metal de partículas finas (por ejemplo de platino). Los
15 catalizadores de níquel y cobalto se emplean convenientemente como metales de Raney, el níquel también sobre tierra de infusorios o piedra pómez como soporte. La hidrogenación se puede realizar a presiones entre unas 1 y 200 atmósferas y temperaturas entre unos 0 y 200°, convenientemente en presencia de un disolvente, preferentemente de un alcohol tal como
20 metanol, etanol, isopropanol ó terc.butanol, de acetato de etilo, de un éter tal como dioxano ó THF, de agua y/o de lejía alcalina. En caso deseado se puede realizar la hidrogenación también en fase homogénea. Como catalizadores son
25 para ello adecuados, por ejemplo, los compuestos complejos de metales pesados, por ejemplo, los complejos de rodio solubles, tales como el hidrido-carbonil-tris-(trifenil-fosf.)-rodio.

30 La reducción de los compuestos 4 se puede dirigir también de manera que se forma un antípoda de los compues

tos 1 solo o en medida primordial, por ejemplo, por hidrogenación asimétrica. Como catalizador entra aquí en consideración por ejemplo, níquel Raney que previamente ha sido tratado con reactivos asimétricamente modificadores, por ejemplo

5 con soluciones acuosas de ácidos hidroxil o aminoácidos ópticamente activos, tales como ácido tartárico, ácido cítrico, alanina, isoleucina, lisina, fenilalanina, valina o leucina.

Además, para la hidrogenación asimétrica se pueden emplear catalizadores de metal pesado que se han creado

10 sobre polímeros naturales o sintéticos, por ejemplo, paladio o platino sobre seda ó sobre soportes de gel de sílice o de ácido poliamínico especialmente preparados, tal y como se describen en la literatura. En fase homogénea se logra una hidrogenación asimétrica, por ejemplo, en complejos de rodio

15 solubles ópticamente activos. La hidrogenación asimétrica se efectúa bajo las condiciones arriba indicadas, preferentemente a 1 - 3 atmósferas y a temperaturas entre 20 y 50°.

Los compuestos de partida 4 se pueden obtener, por ejemplo, deshidrogenando un compuesto correspondiente de

20 fórmula 1, saturado en la posición llb(1), con azufre, selenio, clorano ó cualquier otro agente deshidrogenante conocido por la literatura. Una reacción de éstas es de especial interés cuando el compuesto saturado en la posición llb(1) está presente como antípoda ópticamente activo y es

25 menos eficaz que el otro antípoda posible. En este caso se puede transformar el antípoda menos activo, por deshidrogenación al compuesto 4 y ulterior hidrogenación, en el racemato saturado (más eficaz) de fórmula 1 o por hidrogenación asimétrica ampliamente en el antípoda más eficaz de fórmula

30 1.

En un compuesto de fórmula 1 obtenido se puede en caso dado transformar un resto R, según métodos descritos en la literatura, en otro resto R. Por ejemplo, los sustituyentes ya existentes se pueden transformar en otros sustituyentes.

Así es posible reducir un sustituyente reducible tal como el grupo nitro, convenientemente por hidrogenación catalítica o también por vía química. La hidrogenación catalítica se puede realizar según las condiciones arriba indicadas. Para la reducción son adecuados, además, también los metales (por ejemplo, hierro, zinc) con ácidos (por ejemplo, HCl, CH₃COOH) ó cloruro de estaño(II).

Un grupo ceto adicional en el resto acilo del compuesto 1 se puede transformar por hidrogenación o reacción por vía química en un grupo hidroxilo. Para la hidrogenación entran en consideración, preferentemente, los métodos arriba mencionados. Además, el grupo ceto se puede reducir con hidrógeno nascente, por ejemplo, mediante tratamiento con zinc/ácido ó zinc/lejía alcalina; como ácido es adecuado, por ejemplo, el ácido acético. También se puede emplear sodio u otro metal alcalino en un alcohol inferior (tal como etanol, isopropanol, alcohol isoamílico). El grupo ceto se puede reducir también con hidruros de metal. Tiene preferencia los hidruros de metal complejos que no ataquen el grupo amida del sistema de anillo, tal como borohidruro de sodio, borohidruro de sodio, borohidruro de potasio tri(sec.butílico), borohidruro de potasiotrimetoxi, convenientemente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un éter, tal como dietiléter, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano o diglimas. El borohidruro sódico se puede emplear tam-

bién en solución acuosa o acuoso-alcohólica. La reacción se efectúa entre unos -80 y $+100^{\circ}$, especialmente entre -20° y el punto de ebullición del disolvente empleado.

5 Además, un grupo ceto se puede transformar por reacción con hidrazina y ulterior descomposición de la hidrazona formada según el método de Wolff-Kishner, en un grupo metileno. Además, bajo las condiciones arriba mencionadas se pueden hidrogenar enlaces dobles a enlaces simples y enlaces triples a enlaces dobles o bien enlaces sencillos. Con hidrógeno/paladio se puede reducir también un grupo N-óxido en el resto R según métodos conocidos a la correspondiente amina terciaria.

10 Un compuesto 1 obtenido, que en el resto acilo contiene un átomo de nitrógeno, se puede transformar en el correspondiente N-óxido mediante reacción con peróxidos inorgánicos u orgánicos, tales como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno (preferentemente solución acuosa al 30 % o mezclas de peróxido de hidrógeno con ácido fórmico), ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido 3-cloro-perbenzoico ó hidropéroxido terc.butílico. Como disolventes para los peróxidos orgánicos son adecuados, por ejemplo, cloruro metilénico, cloroformo ó alcoholes tales como metanol o isopropanol. Se trabaja a temperaturas entre unos 0 y 50° , preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción se encuentran entre unas 1 y 48 horas.

25 Los compuestos 1 obtenidos, que en el resto R llevan un grupo mercapto, se pueden oxidar, por ejemplo, con ácido nítrico, a los correspondientes compuestos sulfo. En forma análoga se pueden transformar los correspondientes compuestos alquilmercapto, por ejemplo, con ácido nítrico, soluciones acuosas de peróxido de hidrógeno ó ácido 3-cloroper-

30

benzoico, en sulfóxidos o sulfenas.

Los grupos alcohol en el resto R se pueden trans formar en grupos carbonilo, por ejemplo, por oxidación con dióxido de manganeso o ácido crómico.

5 Los compuestos 1, que contienen uno o varios gru-
pos libres de hidroxilo, mercapto, amino o monoalquilamino co-
mo sustituyentes, se pueden alquilar a los correspondientes
compuestos de alcoxi, alquilmercapto, monoalquilamino, di-
alquilamino ó trialquilamonium, o acilar a los correspon-
10 dientes compuestos acilo.

Para la O- y S-alquilación se transforman los
productos de partida convenientemente primero, mediante adi-
ción de una base, por ejemplo, de lejía sódica, hidróxido
potásico o carbonato potásico, en las sales correspondien-
15 tes. Como agentes de alquilación son adecuados, por ejemplo,
los haluros alquílicos, tales como cloruro, bromuro o iodu-
ro metílicos, cloruro, bromuro o ioduro etílicos, los corres-
pondientes ésteres de ácido dialquilsulfúrico o alquilsulfú-
nico, por ejemplo, sulfato dimetílico, sulfato dietílico o
20 p-toluenosulfonato de metilo, ó los compuestos diazoicos ta-
les como diazometano. Los compuestos amino se pueden alqui-
lar también reductivamente con formaldehído o acetaldehído
en presencia de hidrógeno en un catalizador o en presencia
de ácido fórmico. Como disolvente se emplea agua, lejía só-
25 dica acuosa; alcoholes, tales como metanol, etanol ó n-but-
anol; hidrocarburos tales como benceno o xileno; éteres ta-
les como THF ó dioxano; amidas, tales como DMF. Las alquili-
caciones se efectúan convenientemente a temperaturas entre
unos -10 y unos +150°, especialmente entre temperatura am-
30 biente y temperatura de ebullición del disolvente empleado.

Una acilación correspondiente se efectúa convenientemente con ácidos carboxílicos o derivados de ácido carboxílico, por ejemplo, bajo las condiciones arriba indicadas para la acilación de HPI. Una acilación se puede realizar también con cetenos, preferentemente en disolventes inertes tales como éter, diclorometano, cloroformo, benceno o tolueno, en caso dado bajo adición de catalizadores ácidos, tales como ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico. Así se puede obtener, por ejemplo, de 2-(4-hidroxi-benzoil)-HPI y ceteno el 2-(4-acetoxi-benzoil)-HPI.

Por reacción de los compuestos de fórmula 1 obtenidos, que en el resto R contengan un grupo amino primario o secundario, con un derivado de un ácido sacárico, bajo las condiciones arriba indicadas, se pueden obtener compuestos cuyo grupo amino en el resto R está protegido por un ácido sacárico. Como derivados del ácido sacárico son adecuadas, por ejemplo, las lactonas del azúcar, tales como lactona de ácido glucónico o lactona de ácido glucorónico.

Los grupos amino en el resto R se pueden hacer reaccionar también con un ácido sacárico protegido en los demás grupos OH (por ejemplo, por grupos bencilo) (o un derivado funcional del mismo) y a continuación volver a disociar los grupos protectores (por ejemplo, por hidrogenación). Así se puede obtener el 2-(4-gluconoilaminobenzoil)-HPI, por ejemplo, por reacción de 2-(4-aminobenzoil)-HPI con cloruro de 2,3,4,5,6-penta-O-bencilgluconoilo y ulterior hidrogenólisis de los grupos bencilo en el 2-[4-(2,3,4,5,6-penta-O-bencil-gluconoil-amino)-benzoil]-HPI formado.

Los compuestos 1 cuyo(s) grupo(s) amino en el resto R están protegido(s) por uno (o varios) grupo(s) sulfo,

se pueden obtener de los compuestos I obtenidos con uno (o
también varios) grupo(s) amino libre(s) en el resto R por reac-
ción con ácido clorosulfónico, por ejemplo, bajo las condi-
ciones más arriba indicadas para la reacción de HPI con halu-
ros de ácido.

Además es posible transformar los grupos aciloxi
(por ejemplo, formiloxi, acetoxi, trifluoracetoxi, ftaloiloxi
u otros grupos aciloxi fácilmente saponificables), acilmer-
capto ó alcóxicarbonilo (por ejemplo, metóxicarbonilo ó etó-
xicarbonilo) en los los compuestos de fórmula 1 obtenidos
mediante tratamiento con medios solvolizantes, en grupos
hidroxi, mercapto o bien carboxi. Para ello se emplean áci-
dos (por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido acético) o prefe-
rentemente bases, tales como carbonato sódico o potásico, hi-
dróxido de calcio, de bario, de sodio o de potasio, por ejem-
plo, en metanol acuoso. Úase preferencia a condiciones de
reacción benignas para no atacar las agrupaciones de amida
de ácido. Por lo general se trabaja a temperaturas entre
unos -40 y $+90^{\circ}$ y durante 2 a 50 horas.

Los grupos ciano en los compuestos 1 se pueden
hidrolizar a grupos carbamoilo en medio ácido (por ejemplo
con HCl ó H_2SO_4 en agua, metanol, etanol, dioxano acuoso ó
ácido acético) o alcalino (por ejemplo con KOH en etanol acu-
so o en ciclohexanol). También se puede trabajar con H_2O_2 en
solución alcalina, por lo general a temperaturas entre tem-
peratura ambiente y 80° durante 1 - 5 horas.

Los compuestos 1, en los cuales un grupo amino
en el resto acilo está protegido en forma de una base de
Schiff, se pueden transformar hidrogenolíticamente en las
correspondientes aminas secundarias. Las bases de Schiff se

se derivan aquí preferentemente de aldehidos, tales como formaldehido, benzaldehido o ácido glicóxico, también de cetonas, tal como acetona. Para la hidrogenación se emplea, por ejemplo, hidrógeno en presencia de platino o níquel Raney a temperatura ambiente y presión normal.

Los compuestos de bencilamino se pueden disociar a las aminas primarias correspondientes, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, tal como paladio.

También es posible transformar las bases de Schiff obtenidas, por reacción con bisulfito, en los correspondientes productos de adición de bisulfito. Los productos de adición de bisulfito se pueden obtener también por reacción directa de un producto de adición de aldehido-bisulfito con un compuesto 1 que en el resto R lleve un grupo amino libre.

Los grupos uretano, por ejemplo, los grupos N-etoxicarbonilo o N-benciloxicarbonilo, en el resto R de los compuestos 1 se pueden disociar, por ejemplo, con hidrógeno clorado en ácido acético.

De los grupos tiouretano que están contenidos en el resto R de los compuestos 1 se pueden liberar los correspondientes grupos amino con acetato de metal alcalino o acetato de plomo(II) en alcoholes, tales como metanol o etanol, o con solución de hidróxido de metal alcalino en presencia de hidróxido de plomo(II) ó carbonato de plomo(II).

Fundamentalmente entran en consideración, como grupos protectores para un grupo amino en el resto acilo de los compuestos 1, todos aquellos que se emplean con éxito en las síntesis de los péptidos. En forma correspondiente se pueden emplear también para la disociación de estos grupos.

protectores los métodos conocidos por la literatura.

También es posible transformar un sustituyente alquilamino en los compuestos 1 en un sustituyente 1-alquilhidrazino, por ejemplo, por reacción con ácido nitroso y reducción de la nitrosamina obtenida con hidrógeno nascente (por ejemplo, de zinc/ácido acético) o con cloruro de estaño(II).

Además, los grupos ceto en el resto R de los compuestos 1 se pueden transformar en grupos amino. Por ejemplo, las cetonas se pueden hacer reaccionar con hidroxilamina o con hidrazina e hidrogenar las oximas o hidrazonas formadas, por ejemplo, en níquel Raney a unas 1 - 50 atmósferas. Según una ulterior forma de ejecución se pueden hidrogenar las cetonas en presencia de amoníaco o de aminas primarias o secundarias. Se obtienen entonces aminas 1 primarias, secundarias o terciarias. La reacción se desarrolla preferentemente a presiones entre 1 y 200 atmósferas y temperaturas entre -40 y 150° en, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, THF, dioxano o amoníaco líquido.

Además, según los métodos usuales, se pueden transformar en los compuestos 1 los grupos ceto en grupos CF_2 , por ejemplo, con tetrafluoruro de azufre o trifluoruro de azufre fenílico en presencia de ácido fluorhídrico o también con difluoruro de carbonilo en presencia de piridina. Se trabaja preferentemente en el autoclave con ligera sobrepresión en disolventes inertes, tales como cloruro metilénico, cloroformo o THF a temperaturas entre 0 y 150°.

También es posible disociar los grupos alcoxi o alquilmercapto existentes en los compuestos 1 formándose grupos hidroxilo o mercapto. Aquí se han de seleccionar condicio-

nes de reacción bajo las cuales se mantengan las agrupaciones de amida de ácido. Se trabaja convenientemente con un ácido Lewis, tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte, tal como diclorometano, cloroformo o tetraclorocarbono a temperaturas entre unos -40° y $+50^{\circ}$.

Los compuestos 1 que contienen uno o varios grupos amino se pueden transformar, según métodos usuales, por diazotación en los correspondientes compuestos diazonium en los cuales el grupo diazonium se puede intercambiar, por ejemplo, por fluor, cloro, bromo, iodo, ciano, OH, SH, O-alquilo ó S-alquilo. La diazotación de los compuestos de amino correspondientes se puede realizar, por ejemplo, en solución ácido sulfúrica, ácido clorhídrica o ácido bromhídrica o bien ácido tetrafluorbórica acuosa mediante adición de un nitrito inorgánico, preferentemente de NaNO_2 o KNO_2 a temperaturas entre unos -20 y $+10^{\circ}$. También se puede trabajar con un nitrito orgánico, tal como n-butilnitrito, n-amilnitrito o isoamilnitrito, a temperaturas entre -20 y $+5^{\circ}$ en disolventes orgánicos inertes, tales como dietiléter, THF ó dioxano.

Para la introducción de un átomo de fluor se diazota por ejemplo en ácido fluorhídrico anhidro y a continuación se calienta o las sales diazonium se hacen reaccionar con HBF_4 a los tetrafluorboratos de diazonium de difícil solubilidad. Estos se pueden aislar y transformar térmicamente, por ejemplo, por calentamiento en un disolvente inerte, en los compuestos de fluor deseados. Los tetrafluorboratos de diazonium (especialmente aquellos de compuestos heterocíclicos) se pueden sin embargo, sin aislar, irradiar en suspensión acuosa con una lámpara de mercurio y suministran enton-

ces los compuestos de fluor deseados. El grupo diazonium se puede intercambiar por cloro o bromo, preferentemente en solución acuosa caliente en presencia de Cu_2Cl_2 ó Cu_2Br_2 . El intercambio de un grupo de ioduro de diazonium por iodo se logra ya mediante ligero calentamiento, pudiéndose agregar Cu_2I_2 , Cu_2Br_2 ó Cu_2Cl_2 . La sustitución del grupo diazonium por CN se logra, por ejemplo, en presencia de $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ y cianuros de metal alcalino (tales como NaCN, KCN) a unos 0 a 450°. La agrupación de sal diazonium se puede intercambiar también por un grupo alcoxi, por ejemplo, por calentamiento en solución acuoso-alcohólica. Un intercambio por un grupo mercapto se efectúa convenientemente por reacción del compuesto diazonium con un xantogenato de metal alcalino, por ejemplo, con xantogenato de sodio etílico, y ulterior saponificación alcalina.

Los compuestos diazonium se pueden copular también, con componentes de copulación adecuados, a los correspondientes colorantes azoicos. Como componentes de copulación son adecuados, en primer lugar, los derivados bencénicos que llevan sustituyentes activadores, tales como grupos amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo ó alcoxi y, por lo demás, pueden contener ulteriores sustituyentes, tales como grupos carboxi, halógeno (preferentemente grupos fluor o cloro), sulfo ó alquilo.

Los compuestos 1 básicos se pueden transformar en caso dado, en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles. Para ello entran en consideración los ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos mono- ó polibásicos, por ejemplo,

ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos fosfóricos tales como ácido ortofosfórico, ácido sulfamínico; ácidos orgánicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, butírico, pivalínico, dietilacético, oxálico, malónico, succínico, pimélico, fumárico, maléico, cítrico, glucoico, láctico, tartárico, málico, benzoico, salicílico, fenilpropiónico, ascorbínico, isonicotínico, metansulfónico, etandisulfónico, 2-hidroxi-etansulfónico (isetiónico), p-toluenosulfónico, naftalin-mono- ó -di-sulfónico (por ejemplo, el ácido naftalin-1- ó bien -2-sulfónico o naftalin-1,5- ó bien -2,6-disulfónico).

Los compuestos 1 que poseen un grupo carboxilo o sulfo libre se pueden transformar por reacción con una base en una de sus sales de metal o bien amonium fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio y amonium, además, las sales de amonium sustituidas, por ejemplo las sales dimetil- y dietilamónicas, ciclohexilamónicas, díciclohexilamónicas, las sales de piperazinium N-alkuil- ó N-aril-sustituidas (tales como las sales de metilpiperazinium, etilpiperazinium) así como las sales de N,N-dibencil-etilerdiamonium.

A la inversa, los compuestos 1 básicos se pueden liberar de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con bases, tales como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico, los compuestos 1 ácidos de sus sales de metal o amonium mediante tratamiento con ácidos, ante todo ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o sulfúrico diluido.

Los compuestos 1 que llevan un grupo amino primario, secundario o terciario se pueden transformar en sus sales amónicas cuaternarias fisiológicamente compatibles mediante tratamiento con agentes de alquilación cuaternizantes, tales como yoduro metílico, sulfato dimetílico o haluros etílicos.

Los compuestos de fórmula 1 ópticamente activos se obtienen convenientemente empleando productos de partida que ya son ópticamente activos. Preferentemente se parte aquí de los antípodas del HPI o de aquellos del compuesto 3. Pero también es posible disociar los racematos de fórmula 1 obtenidos en sus antípodas ópticos. Aquí se da preferencia al método de la separación química. Así se puede, por ejemplo, hacer reaccionar un racemato de fórmula 1 con un agente auxiliar ópticamente activo y disociar las mezclas diastereómeras obtenidas en forma adecuada. Por ejemplo, un racemato de fórmula 1 que lleva un grupo ácido (por ejemplo un grupo carboxilo) se puede hacer reaccionar con una base ópticamente activa, o a la inversa, un racemato 1 que lleva un grupo básico (por ejemplo, un grupo amino), con un ácido ópticamente activo. Como bases ópticamente activas son adecuadas, por ejemplo, las aminas, tales como quinina, cinconidina, brucina, cinconina, hidroxihidrindamina, morfina, l-fenil-etilamina, l-naftiletilamina, quinidina, estricnina, aminoácidos básicos (tales como lisina o arginina) ó ésteres de aminoácidos. A la inversa, como ácidos ópticamente activos son adecuadas las formas (+)- y (-)- del ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, diacetiltartárico, ácido camférico, ácido β -camfersulfónico, ácido mandélico, ácido málico, ácido 2-fenilbutírico, ácido dinitrodifénico, ácido láctico ó

ácido quínico. Las mezclas diastereómeras obtenidas se pueden separar a continuación mediante cristalización selectiva o mediante selección manual. Los compuestos diastereómeros aislados se pueden descomponer en los compuestos ópticamente activos de fórmula 1 deseados.

Los compuestos de fórmula 1 actúan preferentemente contra cestodos y trematodos. Se pueden emplear en caso dado contra los siguientes cestodos (ordenados según huéspedes):

- 10 1. Rumiantes: Moniezia, Stilesia, Avitellina, Thysanosoma, Thysaniezia, cisticercos de Taenia sp., Coenurus cerebralis, cisticercos de Echinococos;
 - 15 2. Animales caballares: Anoplocephala;
 3. Roedores: Hymenolepis (especialmente H. nana y H. diminuta);
 4. Aves: Davainea, Raillietina, Hymenolepis;
 5. Animales perrunos y gatunos: Taenia (especialmente T. hydatigena, T. pisiformis, T. taeniaeformis, T. ovis, T. serialis, T. cervi, T. multiceps), Dipylidium (especialmente D. caninum), Echinococcus (especialmente E. granulosis y E. multilocularis);
 6. Ser humano: Taenia (especialmente T. solium, T. saginata, T. serialis), Hymenolepis (especialmente H. nana y H. diminuta), Drepanidotaenia, Dipylidium, Diplopylidium, Coenurus (especialmente C. cerebralis), Diphyllbothrium (especialmente D. latum), cisticercos de Echinococcus (especialmente de E. granulosis y E. multilocularis).
- De entre los trematodos importantes en la medicina humana y veterinaria entran en primer lugar en consideración aquellos de la familia de los Schistosomidae, especialmente de la clase Schistosoma (Sch. mansoni, Sch. haematobium, Sch. japonicum) para su tratamiento. En caso dado también entran en consideración las clases Fasciola, Dicrocoelium, Clonorchis, Opisthorchis.

thorchis, Paragonimus, Paramphistomum, Echinostoma y otros.

Los compuestos 1 se pueden emplear, entre otros, en los siguientes organismos huéspedes, y/o huéspedes intermedios, para combatir los cestodos o bien trematodos y/o sus larvas: ser humano, las distintas clases de monos, los animales domésticos y salvajes más importantes, por ejemplo, los cáninos, tales como perro, zorra; felinos, tales como gato; equinos, tales como caballo, asno, mula; cervinos, tales como corzo, venado, ciervo; gamos; roedores; rumiantes, tales como reses, oveja, cabra; pájaros, tales como gallinas, patos; cerdos; peces.

Como biotopo de los parásitos influenciados o de sus larvas entra especialmente en consideración el tracto gastrointestinal, por ejemplo, el estómago, intestino, páncreas o bien conducto biliar. Sin embargo también entran en consideración otros órganos (por ejemplo, hígado, riñón, pulmón, corazón, bazo, ganglio linfático, cerebro, médula espinal ó testes), la cavidad abdominal, el tejido conjuntivo, la musculatura, la pleura o el diafragma, el pulmón o bien los vasos sanguíneos; así actúan los compuestos 1, con buena compatibilidad, por ejemplo, contra Schistosoma sp. en el sistema de los vasos sanguíneos, Hymenolepis en el conducto biliar y cisticercos de T. hydatigena en el hígado.

Los compuestos 1 se pueden emplear como tales o combinados con excipientes inertes, farmacéuticamente aceptables. Tales excipientes se pueden componer, por ejemplo, de cápsulas, diluyentes sólidos o materiales de carga, medios acuosos estériles y/o distintos disolventes orgánicos no tóxicos.

Como formas de administración entran en conside-

5 ración, entre otras, las tabletas y grageas (que en caso da-
do contienen la sustancia activa en forma de depósito), ta-
bletas efervescentes, cápsulas, granulados, suspensiones
acuosas, soluciones inyectables, emulsiones y suspensiones,
10 elixires, jarabes o bien pastas. Las formulaciones para ello
se preparan en forma conocida, por ejemplo, mediante adición
de las sustancias activas a disolventes y/o excipientes, en
caso dado empleando emulsionantes y/o dispersantes. Aquí se
emplean como agentes auxiliares, por ejemplo: agua, disol-
15 ventes orgánicos no tóxicos (por ejemplo, parafinas o alco-
holes tales como glicerina o bien polietilenglicol), acei-
tes vegetales (por ejemplo, aceite de sesamo), excipientes
sólidos, tales como minerales naturales o sintéticos moltura-
dos (por ejemplo, talco o ácido silícico altamente disperso),
20 azucar, emulsionantes (por ejemplo, ionógenos o no ionógenos)
agentes de dispersión (por ejemplo, celulosa metilica y poli-
vinilpirrolidona) y/o lubricantes (por ejemplo, estearato de
magnesio). Las tabletas pueden contener también aditivos, ta-
les como edulcorante, citrato sódico, carbonato cálcico y
25 fosfato dicálcico, junto con los aditivos tales como fécula,
gelatina, etc. Las suspensiones acuosas y/o elixires se pue-
den mezclar en caso dado con mejoradores del sabor o coloran-
tes. Los compuestos 1 pueden administrarse en caso dado tam-
bién sin, o bien casi sin agentes auxiliares, por ejemplo, en
cápsulas.

La aplicación de las sustancias activas 1 se rea-
liza preferentemente por vía oral; pero sin embargo también
es posible una aplicación por vía parenteral, especial subcu-
tánea o intramuscular, así como dermal.

30 Para combatir los cestodos adultos es ventajoso

5 administrar las sustancias activas una o varias veces en cantidades diarias de 0,01 a 250, preferentemente de unos 0,5 a 100 mg/kg por vía oral o bien subcutánea. Para combatir las correspondientes larvas de la tenia (cisticercos) o bien para combatir los schistosomas se precisan en caso dado mayores de cantidades de sustancia activa.

10 En el caso de aplicar cantidades mayores de sustancia activa se pueden repartir también administraciones mas pequeñas en el transcurso del día. Así, en lugar de 1000 mg se pueden administrar 5 dosis independientes de 200 mg cada una. En la medicina veterinaria entra también en consideración una administración con los piensos preparándose mezclas previas (premix) que convenientemente se agregan a estos. También aquí se pueden emplear todos los aditivos usuales.

15 En caso dado se habrán de variar las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal o bien de la clase de la vía de aplicación, pero también a base de las especies y de su comportamiento individual con respecto al medicamento, o bien de la clase de su formulación, o bien del momento, o bien del intervalo en que se efectua la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente una cantidad inferior a la cantidad mínima indicada, mientras que en otros casos se ha de superar la cantidad máxima indicada.

25 Según la clase de aplicación puede oscilar grandemente la proporción entre las sustancias 1 y el soporte o excipiente y/o agente auxiliar. Si la sustancia 1 se administra, por ejemplo, como tableta o gragea, entonces se pueden combinar unos 0,01 a 2500 mg de sustancia activa con

unos 1 - 10 000 mg de sustancia auxiliar. Si una sustancia 1 se formula por el contrario como mezcla previa para un pienso medicinal entonces se pueden combinar con aproximadamente 1 kg de excipiente o bien agente auxiliar unos 5 0,1 - 400 g de sustancia 1. Formulado en un líquido inyectable puede contener una solución de 1 litro de líquido según la clase del disolvente unos 0,5 a 100 g de una sustancia 1; en forma similar, en un litro de zumo pueden estar disueltos o suspendidos 0,5 - 250 g de una sustancia 1.

10 Los compuestos 1 pueden presentarse en las formulaciones también en mezclas con otras sustancias activas. Así, para lograr un espectro de eficacia más amplio puede ser en caso dado útil agregar una sustancia activa que actúe sobre los nematodos, por ejemplo, tiabendazol [2-(4-tiazolil)-bencimidazol] ó piperazina (o bien derivados de piperazina tal como N-metilpiperazina). También es posible administrar dos o varios compuestos de fórmula general 1 combinados entre si.

20 El efecto antihelmíntico de las sustancias se explica con más detalle a base de los ejemplos de aplicación a continuación:

A Ejemplos farmacológicos

Se comprobaron:

25 Sustancia activa A 2-(4-aminobenzoil)-HPI
B 2-(3-fluorbenzoil)-HPI
C 2-ciclohexilcarbonil-HPI
D 2-(4-tetrahidropiranylcarbonil)-HPI
E 2-(3-tienilcarbonil)-HPI
F 2-(4-nitrobenzoil)-HPI
20 G 2-nicotinoil-HPI

H 2-isobutiril-HPI

Como preparados comparativos se emplearon:

- Quinacrina [2-metoxi-6-cloro-9-[(1-metil-4-dietilamino-butil)-amino]-acridina],
- 5 Niclosamida [N-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-clorosalicilamida],
Diclorofeno (2,2'-dihidroxi-5,5'-dicloro-difenilmetano),
Lucatona [1-(2-dietilaminoetil-amino)-4-metil-tioxanton-
hidrocloruro],
- 10 Niridazol [1-(5-nitro-2-tiazolil)-imidazolidin-2-ona], así
como
Stibofeno [Sodio-antimonio-bis-(pirocatecol-2,4-disulfonato)],

Ejemplo a)

- Hymenolepis nana, adultos, larvas / ratón
- 15 Hymenolepis microstoma, adultos / ratón
Hymenolepis diminuta / rata

Animales de ensayo infectados experimentalmente con Hymenolepis nana, H. microstoma ó H. diminuta se tratan 1 - 3 días después de la infección (larvas) o bien después de la prepatencia de los parásitos. La cantidad de sustancia activa se aplica como suspensión acuosa por vía oral o bien subcutánea.

20

El grado de eficacia del preparado se determina contando, después de la sección, los vermis que quedan en el animal de ensayo en comparación con los animales de control sin tratar y calculando en base de esto el porcentaje de la eficacia.

25

T A B L A 1 (ref. ejemplo a)

	Sustancia activa	Parásito	Dosis mínima eficaz en mg/kg (Reducción de parásitos >90 %)
5	A	H.nana - adultos	20
		H. nana - larvas	100
		H. microstoma	50
		H. diminuta	25
10	B	H. nana - adultos	50
		H. diminuta	100
	C	H. nana - adultos	20
		H. microstoma	100
		H. diminuta	25
15	D	H. nana - adultos	50
		H. diminuta	50
	E	H. nana - adultos	250
		H. diminuta	250
20	F	H. nana - adultos	50
		H. diminuta	50
	G	H. nana - adultos	20
	H	H. nana - adultos	50

T A B L A 1 (continuación)

Sustancia activa	Parásito	Dosis mínima eficaz en mg/kg (reducción de parásitos >90 %)
5	Quinacrina	H. diminuta > 1.000
	Niclosamida	H. nana - adultos 500
		H. nana - larvas ineficaz
		H. microstoma 500
10	Diclorofeno	H. nana - adultos > 1.000
		H. diminuta 500

Ejemplo b)

Taenia taeniaeformis - larvas (cisticercos) / ratón

15 Ratones infectados experimentalmente con Taenia taeniaeformis - larvas se tratan unos 2 - 5 meses después de la infección. La cantidad de sustancia activa se aplica oralmente como suspensión acuosa.

20 El grado de eficacia del preparado se determina contando, después de la sección, el número de larvas vivas y muertas en comparación con los animales de control sin tratar y calculando en base de esto el porcentaje de la eficacia.

T a b l a 2 (ref. ejemplo b)

Sustancia activa	Dosis mínima eficaz en mg/kg (Reducción de parásitos >90 %)
25	A 100
	Quinacrina ineficaz
	Niclosamida ineficaz

Ejemplo c)

Taenia spec. / perro

Perros infectados artificial o naturalmente con Taenia hydatigena ó Taenia pisiformis se tratan después de transcurrida la prepatencia de los parásitos.

La cantidad de sustancia activa se aplica como sustancia activa pura en cápsulas de gelatina por vía oral.

T a b l a 3 (ref. ejemplo c)

Sustancia activa	Dosis mínima eficaz en mg/kg (Reducción de parásitos > 90 %)
A	10
B	25
C	10
D	10
E	10
H	10
Niclosamida	50

El grado de eficacia se determina contando los vermis expulsados después del tratamiento y los que quedan en el animal de ensayo después de la sección y calculando de esto el porcentaje de los vermis expulsados.

Ejemplo d)

Echinococcus multilocularis / perro

Perros infectados experimentalmente con Echinococcus multilocularis se tratan entre el 25 y 29 día después de la infección.

La cantidad de sustancia activa se aplica como sustancia activa pura en cápsulas de gelatina por vía oral.

En los ejemplos a continuación significan:

$[\alpha] = [\alpha]_D^{20}$ en cloroformo

IR = espectro infrarrojo en KBr

Ejemplo 1

5 A 4,04 g de ($\frac{1}{2}$)-HPI y 2,8 cc de trietilamina en
50 cc de cloroformo se gotean a 20° 3,71 g de cloruro 4-ni-
trobencílico en 50 cc de cloroformo. Después de una hora
se agita la mezcla de reacción con ácido clorhídrico dilui-
do y agua. Después de secar y evaporar se obtiene el ($\frac{1}{2}$)-2-
10 (4-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 212 - 213° (en metanol).

En forma análoga se obtienen los correspondien-
tes cloruros de ácido carboxílico:

- 2-acetil-HPI, p.f. 139°,
- 2-propionil-HPI,
- 15 2-n-butiril-HPI,
- 2-isobutiril-HPI, p.f. 120°,
- 2-n-valeril-HPI,
- 2-isovaleril-HPI,
- 2-(2-metilbutiril)-HPI,
- 20 2-trimetilacetil-HPI, p.f. 150°,
- 2-n-hexanoil-HPI,
- 2-(2-metil-n-valeril)-HPI,
- 2-(3-metil-n-valeril)-HPI,
- 2-(4-metilvaleril)-HPI,
- 25 2-(1-etil-n-butiril)-HPI,
- 2-(2,2-dimetil-n-butiril)-HPI,
- 2-(3,3-dimetil-n-butiril)-HPI, p.f. 113°,
- 2-heptanoil-HPI, p.f. 90 - 91°,
- 2-(2,2-dimetilvaleril)-HPI, p.f. 129°

- 2-octanoil-HPI,
2-(2-n-propil-hexanoil)-HPI,
2-decanoil-HPI,
2-(2-n-butylhexanoil)-HPI, p.f. 96°,
5 2-undecanoil-HPI,
2-hexadecanoil-HPI, p.f. 101 - 102°,
2-octadecanoil-HPI,
2-trifluoroacetyl-HPI,
2-cloroacetyl-HPI,
10 2-dicloroacetyl-HPI, p.f. 151 - 152°,
2-tricloroacetyl-HPI, p.f. 184 - 185°,
2-(3-cloropropionil)-HPI,
2-tris-(clorometil)-acetyl-HPI, p.f. 133 - 135°,
2-(2-acetoxiacetyl)-HPI,
15 2-(2-metoxiacetyl)-HPI, p.f. 135°,
2-(2-etoxiacetyl)-HPI,
2-dimetilaminoacetyl-HPI,
2-dietilaminoacetyl-HPI,
2-metil-etilaminoacetyl-HPI,
20 2-(2-dimetilamino-propionil)-HPI,
2-(2-dietilamino-propionil)-HPI,
2-(3-dimetilamino-propionil)-HPI,
2-(3-dietilamino-propionil)-HPI,
2-(2-dimetilamino-n-butiril)-HPI,
25 2-(2-dietilamino-n-butiril)-HPI,
2-(4-dimetilamino-n-butiril)-HPI,
2-(4-dietilamino-n-butiril)-HPI,
2-(2-dimetilamino-n-valeril)-HPI,
2-(2-dietilamino-n-valeril)-HPI,
30 2-(5-dimetilamino-n-valeril)-HPI,
2-(5-dietilamino-n-valeril)-HPI,

- 2-(2-dimetilamino-n-hexanoil)-HPI,
- 2-(2-dietilamino-n-hexanoil)-HPI,
- 2-(6-dimetilamino-n-hexanoil)-HPI,
- 2-(6-dietilamino-n-hexanoil)-HPI,
- 5 2-(2-fenilacetil)-HPI, p.f. 123 - 124^o,
- 2-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-HPI,
- 2-(2-acetoxi-2-fenilacetil)-HPI, p.f. 101 - 102^o,
- 2-fenoxiacetil-HPI,
- 2-(4-fluorfenoxiacetil)-HPI,
- 10 2-(3-clorofenoxiacetil)-HPI,
- 2-(4-clorofenoxiacetil)-HPI, p.f. 159 - 160^o,
- 2-(3-p-fluorfenoxi-propionil)-HPI,
- 2-(3-m-clorofenoxi-propionil)-HPI,
- 2-(3-p-clorofenoxi-propionil)-HPI,
- 15 2-(tienil-2-mercaptoacetil)-HPI, p.f. 89 - 90^o,
- 2-(tienil-3-mercaptoacetil)-HPI,
- 2-crotonoil-HPI,
- 2-metacriloil-HPI,
- 2-vinilacetil-HPI,
- 20 2-cinamoil-HPI, p.f. 152^o,
- 2-fenilpropioloil-HPI, p.f. 155^o,
- 2-fenoxicarbonil-HPI, p.f. 136 - 137^o,
- 2-etoxalil-HPI, p.f. 126^o,
- 2-ciclopropil-carbonil-HPI, p.f. 148^o,
- 25 2-(2-acetoxiciclopropil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-fluorciclopropil-carbonil)-HPI,
- 2-ciclobutil-carbonil-HPI, p.f. 154 - 155^o,
- 2-(2-cetociclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-cetociclobutil-carbonil)-HPI,
- 30 2-(2-fluorciclobutil-carbonil)-HPI,

- 2-(3-fluorciclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-clorociclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-clorociclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-metilciclobutil-carbonil)-HPI,
- 5 2-(3-metilciclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(2,2-difluorciclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(3,3-difluorciclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(1-acetoxiciclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-acetoxiciclobutil-carbonil)-HPI,
- 10 2-(3-acetoxiciclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(1-dimetilaminociclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-dimetilaminociclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-dimetilaminociclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-metoxicarbonilciclobutil-carbonil)-HPI,
- 15 2-(2-etoxicarbonilciclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-metoxicarbonilciclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-etoxicarbonilciclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-ciclopentil-carbonil-HPI, p.f. 127^o,
- 2-(2-cetociclopentil-carbonil)-HPI,
- 20 2-(3-cetociclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(1-acetoxiciclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-acetoxiciclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-acetoxiciclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-fluorciclopentil-carbonil)-HPI,
- 25 2-(3-fluorciclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(2,2-difluorciclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(3,3-difluorciclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-clorociclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-clorociclopentil-carbonil)-HPI,
- 30 2-(2-metilciclopentil-carbonil)-HPI,

- 2-(3-metilciclopentil-carbonil)-HPI,
2-(1-dimetilaminociclopentil-carbonil)-HPI,
2-(2-dimetilaminociclopentil-carbonil)-HPI,
2-(3-dimetilaminociclopentil-carbonil)-HPI,
5 2-(2-metoxicarbonilciclopentil-carbonil)-HPI,
2-(2-etoxicarbonilciclopentil-carbonil)-HPI,
2-(3-metoxicarbonilciclopentil-carbonil)-HPI,
2-(3-etoxicarbonilciclopentil-carbonil)-HPI,
2-ciclohexilcarbonil-HPI, p.f. 136 - 138°,
10 2-(1-ciclohexenil-carbonil)-HPI,
2-(2-ciclohexenil-carbonil)-HPI,
2-(3-ciclohexenil-carbonil)-HPI, p.f. 126°,
2-(2-cetociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-cetociclohexil-carbonil)-HPI,
15 2-(4-cetociclohexil-carbonil)-HPI, p.f. 154°,
2-(1-acetoxiciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-acetoxiciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-acetoxidiciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-acetoxiciclohexil-carbonil)-HPI,
20 2-(1-formamidociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-formamidociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-formamidociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-formamidociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(1-dimetilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
25 2-(2-dimetilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-dimetilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-dimetilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2,4-bis-dimetilamino-ciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3,4-bis-dimetilamino-ciclohexil-carbonil)-HPI,
30 2-(3,5-bis-dimetilamino-ciclohexil-carbonil)-HPI,

- 2-(1-dietilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-dietilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-dietilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-dietilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
5 2-(3-metiletilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-metiletilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-fluorciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-fluorciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-fluorciclohexil-carbonil)-HPI,
10 2-(2,2-difluorciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3,3-difluorciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4,4-difluorciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-clorociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-clorociclohexil-carbonil)-HPI,
15 2-(4-clorociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-bromociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-bromociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-bromociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-metilciclohexil-carbonil)-HPI,
20 2-(3-metilciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-metilciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-metoxicarbonilciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-metoxicarbonilciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-metoxicarbonilciclohexil-carbonil)-HPI,
25 2-(2-etoxicarbonilciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-etoxicarbonilciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-etoxicarbonilciclohexil-carbonil)-HPI,
2-cicloheptilcarbonil-HPI, p.f. 91°,
2-(4-dimetilaminocicloheptil-carbonil)-HPI,
30 2-(4-dietilaminocicloheptil-carbonil)-HPI,

- 2-(4-fluorcicloheptil-carbonil)-HPI,
2-(4-clorocicloheptil-carbonil)-HPI,
2-ciclooctilcarbonil-HPI, p.f. 109°,
2-ciclononilcarbonil-HPI,
5 2-ciclodecilcarbonil-HPI,
2-cicloundecilcarbonil-HPI, p.f. 150 - 151°,
2-ciclododecilcarbonil-HPI,
2-biciclo/2,2,1/heptil-2-carbonil-HPI,
2-biciclo/2,2,2/octil-2-carbonil-HPI,
10 2-(adamantil-carbonil)-HPI, p.f. 159 - 160°,
2-(2-metilbenzoil)-HPI,
2-(3-metilbenzoil)-HPI, p.f. 124°,
2-(4-metilbenzoil)-HPI, p.f. 183 - 184°,
2-(4-etilbenzoil)-HPI,
15 2-(4-n-propilbenzoil)-HPI,
2-(4-isopropilbenzoil)-HPI,
2-(4-terc.butilbenzoil)-HPI, p.f. 198°,
2-(4-fenilbenzoil)-HPI,
2-(3,4-dimetilbenzoil)-HPI,
20 2-(3,5-dimetilbenzoil)-HPI,
2-(3,4-dietilbenzoil)-HPI,
2-(3,5-dietilbenzoil)-HPI,
2-(2-fluorbenzoil)-HPI, p.f. 129°,
2-(3-fluorbenzoil)-HPI, p.f. 164 - 166°,
25 2-(4-fluorbenzoil)-HPI, p.f. 181 - 182°,
2-(2-clorobenzoil)-HPI,
2-(3-clorobenzoil)-HPI, p.f. 181 - 182°,
2-(4-clorobenzoil)-HPI, p.f. 214 - 215°,
2-(2-bromobenzoil)-HPI,
30 2-(3-bromobenzoil)-HPI,

- 2-(4-bromobenzoil)-HPI,
- 2-(2-iodobenzoil)-HPI,
- 2-(3-iodobenzoil)-HPI,
- 2-(4-iodobenzoil)-HPI,
- 5 2-(2,3-difluorbenzoil)-HPI,
- 2-(2,4-difluorbenzoil)-HPI,
- 2-(2,5-difluorbenzoil)-HPI,
- 2-(2,6-difluorbenzoil)-HPI,
- 2-(3,4-difluorbenzoil)-HPI,
- 10 2-(3,5-difluorbenzoil)-HPI,
- 2-(3,4-diclorobenzoil)-HPI,
- 2-(3,5-diclorobenzoil)-HPI, p.f. 165 - 166°,
- 2-(3,4-dibromobenzoil)-HPI,
- 2-(3,5-dibromobenzoil)-HPI,
- 15 2-(3,4,5-trifluorbenzoil)-HPI,
- 2-(2,3,4,5,6-pentafluorbenzoil)-HPI, p.f. 156°,
- 2-(2-hidroxibenzoil)-HPI,
- 2-(3-hidroxibenzoil)-HPI, p.f. 153°,
- 2-(4-hidroxibenzoil)-HPI, p.f. 243 - 245°,
- 20 2-(3,4-dihidroxibenzoil)-HPI,
- 2-(3,5-dihidroxibenzoil)-HPI, p.f. 250 - 254° (descomposición)
- 2-(3,4,5-trihidroxibenzoil)-HPI,
- 2-(3-metoxibenzoil)-HPI,
- 2-(4-metoxibenzoil)-HPI, p.f. 204 - 205°,
- 25 2-(3-acetoxibenzoil)-HPI,
- 2-(4-acetoxibenzoil)-HPI,
- 2-(3-trifluoracetoxibenzoil)-HPI,
- 2-(4-trifluoracetoxibenzoil)-HPI,
- 2-(3,4-dimetoxibenzoil)-HPI,
- 30 2-(3,5-dimetoxibenzoil)-HPI,

- 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-HPI,
2-(4-fenoxibenzoil)-HPI,
2-(2-dimetilaminobenzoil)-HPI,
2-(3-dimetilaminobenzoil)-HPI,
5 2-(4-dimetilaminobenzoil)-HPI, p.f. 225 - 226°,
2-(2-dietilaminobenzoil)-HPI,
2-(3-dietilaminobenzoil)-HPI,
2-(4-dietilaminobenzoil)-HPI,
2-(4-metiletilaminobenzoil)-HPI,
10 2-(3,4-bis-dimetilaminobenzoil)-HPI,
2-(3,5-bis-dimetilaminobenzoil)-HPI,
2-(2-formilaminobenzoil)-HPI,
2-(3-formamidobenzoil)-HPI, p.f. 176°,
2-(4-formamidobenzoil)-HPI, p.f. 207 - 208°,
15 2-(2-acetamidobenzoil)-HPI,
2-(3-acetamidobenzoil)-HPI,
2-(4-acetamidobenzoil)-HPI, p.f. 247 - 248°,
2-(2-propionamidobenzoil)-HPI,
2-(3-propionamidobenzoil)-HPI,
20 2-(4-propionamidobenzoil)-HPI,
2-(3-butiroamidobenzoil)-HPI,
2-(4-butiroamidobenzoil)-HPI,
2-(3,4-bis-formamido-benzoil)-HPI,
2-(3,5-bis-formamido-benzoil)-HPI,
25 2-(3-isobutiroamidobenzoil)-HPI,
2-(4-isobutiroamidobenzoil)-HPI,
2-(2-pentanoilaminobenzoil)-HPI,
2-(3-pentanoilaminobenzoil)-HPI,
2-(4-pentanoilaminobenzoil)-HPI,
30 2-(2-hexanoilaminobenzoil)-HPI,

- 2-(3-hexanoilaminobenzoil)-HPI,
2-(4-hexanoilaminobenzoil)-HPI,
2-(2-octanoilaminobenzoil)-HPI,
2-(3-octanoilaminobenzoil)-HPI,
5 2-(4-ocyanoilaminobenzoil)-HPI,
2-(2-oleoilaminobenzoil)-HPI,
2-(3-oleoilaminobenzoil)-HPI,
2-(4-oleoilaminobenzoil)-HPI,
2-(2-metilmercaptobenzoil)-HPI,
10 2-(3-metilmercaptobenzoil)-HPI,
2-(4-metilmercaptobenzoil)-HPI, p.f. 195^o,
2-(3-etilmercaptobenzoil)-HPI,
2-(4-etilmercaptobenzoil)-HPI,
2-(3,4-bis-metilmercapto-benzoil)-HPI,
15 2-(3,5-bis-metilmercapto-benzoil)-HPI,
2-(3,4,5-tris-metilmercapto-benzoil)-HPI,
2-(4-fenilmercaptobenzoil)-HPI,
2-(2-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 188 - 189^o,
2-(3-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 172^o,
20 2-(3,4-dinitrobenzoil)-HPI, p.f. 219^o,
2-(3,5-dinitrobenzoil)-HPI, p.f. 251 - 252^o,
2-(2-trifluormetilbenzoil)-HPI,
2-(3-trifluormetilbenzoil)-HPI, p.f. 148 - 149^o,
2-(4-trifluormetilbenzoil)-HPI,
25 2-(2-cianobenzoil)-HPI,
2-(3-cianobenzoil)-HPI,
2-(4-cianobenzoil)-HPI, p.f. 214 - 215^o,
2-(2-metoxicarbonilbenzoil)-HPI,
2-(3-metoxicarbonilbenzoil)-HPI,
30 2-(4-metoxicarbonilbenzoil)-HPI, p.f. 178^o,

- 2-(2-etoxicarbonilbenzoil)-HPI,
2-(3-etoxicarbonilbenzoil)-HPI,
2-(4-etoxicarbonilbenzoil)-HPI,
2-(3,4-bis-metoxicarbonil-benzoil)-HPI,
5 2-(3,5-bis-metoxicarbonil-benzoil)-HPI,
2-(2-azidobenzoil)-HPI,
2-(3-azidobenzoil)-HPI,
2-(4-azidobenzoil)-HPI,
2-(2-metoxisulfonilbenzoil)-HPI,
10 2-(3-metoxisulfonilbenzoil)-HPI,
2-(4-metoxisulfonilbenzoil)-HPI,
2-(2-etoxisulfonilbenzoil)-HPI,
2-(3-etoxisulfonilbenzoil)-HPI,
2-(4-etoxisulfonilbenzoil)-HPI,
15 2-(2-cloro-4-nitro-benzoil)-HPI, p.f. 176 - 177°,
2-(4-cloro-3-nitro-benzoil)-HPI, p.f. 192 - 194°,
2-(3-nitro-4-cloro-benzoil)-HPI,
2-(2-hidroxi-5-cloro-benzoil)-HPI, p.f. 180°,
2-naftil-1-carbonil-HPI, p.f. 135°,
20 2-naftil-2-carbonil-HPI, p.f. 178°,
2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil-1-carbonil)-HPI,
2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil-2-carbonil)-HPI,
2-(pirril-2-carbonil)-HPI, p.f. 174°,
2-(pirril-3-carbonil)-HPI,
25 2-(tienil-2-carbonil)-HPI, p.f. 132 - 133°,
2-(tienil-3-carbonil)-HPI, p.f. 142 - 143°,
2-(3-fluor-tienil-2-carbonil)-HPI,
2-(4-fluor-tienil-2-carbonil)-HPI,
2-(5-fluor-tienil-2-carbonil)-HPI,
30 2-(3-nitro-tienil-2-carbonil)-HPI,

- 2-(4-nitro-tienil-2-carbonil)-HPI,
2-(5-nitro-tienil-2-carbonil)-HPI, p.f. 172 - 173^o,
2-(3-dimetilaminotienil-2-carbonil)-HPI,
2-(4-dimetilaminotienil-2-carbonil)-HPI,
5 2-(3-formilaminotienil-2-carbonil)-HPI,
2-(4-formilaminotienil-2-carbonil)-HPI,
2-(3-metil-tienil-2-carbonil)-HPI,
2-(4-metil-tienil-2-carbonil)-HPI,
2-(5-metil-tienil-2-carbonil)-HPI, p.f. 134 - 136^o,
10 2-(2-metil-tienil-3-carbonil)-HPI,
2-(4-metil-tienil-3-carbonil)-HPI,
2-(5-metil-tienil-3-carbonil)-HPI,
2-(fural-2-carbonil)-HPI, p.f. 120^o,
2-(fural-3-carbonil)-HPI,
15 2-(3-fluor-fural-2-carbonil)-HPI,
2-(4-fluor-fural-2-carbonil)-HPI,
2-(5-fluor-fural-2-carbonil)-HPI,
2-(5-cloro-fural-2-carbonil)-HPI,
2-(5-bromo-fural-2-carbonil)-HPI, p.f. 209^o,
20 2-(5-nitro-fural-2-carbonil)-HPI, p.f. 182^o,
2-(indolil-2-carbonil)-HPI,
2-(indolil-3-carbonil)-HPI,
2-(indolil-4-carbonil)-HPI,
2-(indolil-5-carbonil)-HPI, p.f. 235^o,
25 2-(indolil-6-carbonil)-HPI,
2-(indolil-7-carbonil)-HPI,
2-(pirazolil-3-carbonil)-HPI,
2-(pirazolil-4-carbonil)-HPI,
2-(5-metil-pirazolil-3-carbonil)-HPI, p.f. 201^o,
30 2-(4-metil-pirazolil-3-carbonil)-HPI,

- 2-(4-metil-imidazolil-2-carbonil)-HPI,
- 2-(5-metil-imidazolil-2-carbonil)-HPI,
- 2-(2-metil-imidazolil-4-carbonil)-HPI,
- 2-(5-metil-imidazolil-4-carbonil)-HPI,
- 5 2-(imidazolil-2-carbonil)-HPI,
- 2-(imidazolil-4-carbonil)-HPI,
- 2-(tiazolil-2-carbonil)-HPI,
- 2-(4-metil-tiazolil-2-carbonil)-HPI,
- 2-(5-metil-tiazolil-2-carbonil)-HPI,
- 10 2-(tiazolil-4-carbonil)-HPI, p.f. 154^o,
- 2-(2-metil-tiazolil-4-carbonil)-HPI,
- 2-(5-metil-tiazolil-4-carbonil)-HPI,
- 2-(tiazolil-5-carbonil)-HPI,
- 2-(2-metil-tiazolil-5-carbonil)-HPI,
- 15 2-(4-metil-tiazolil-5-carbonil)-HPI,
- 2-(5-nitro-tiazolil-2-carbonil)-HPI,
- 2-(2,4-dimetil-tiazolil-5-carbonil)-HPI, p.f. 162 - 163^o,
- 2-(benzotiazolil-2-carbonil)-HPI,
- 2-(benzotiazolil-4-carbonil)-HPI,
- 20 2-(benzotiazolil-5-carbonil)-HPI,
- 2-(isotiazolil-3-carbonil)-HPI,
- 2-(4-metil-isotiazolil-3-carbonil)-HPI,
- 2-(5-metil-isotiazolil-3-carbonil)-HPI,
- 2-(isotiazolil-4-carbonil)-HPI,
- 25 2-(3-metil-isotiazolil-4-carbonil)-HPI,
- 2-(5-metil-isotiazolil-4-carbonil)-HPI,
- 2-(isotiazolil-5-carbonil)-HPI,
- 2-(3-metil-isotiazolil-5-carbonil)-HPI,
- 2-(4-metil-isotiazolil-5-carbonil)-HPI,
- 30 2-(oxazolil-2-carbonil)-HPI,

- 2-(4-metil-oxazolil-2-carbonil)-HPI,
- 2-(5-metil-oxazolil-2-carbonil)-HPI,
- 2-(oxazolil-4-carbonil)-HPI,
- 2-(2-metil-oxazolil-4-carbonil)-HPI,
- 5 2-(5-metil-oxazolil-4-carbonil)-HPI,
- 2-(oxazolil-5-carbonil)-HPI,
- 2-(2-metil-oxazolil-5-carbonil)-HPI,
- 2-(4-metil-oxazolil-5-carbonil)-HPI,
- 2-(isoxazolil-3-carbonil)-HPI,
- 10 2-(4-metil-isoxazolil-3-carbonil)-HPI,
- 2-(5-metil-isoxazolil-3-carbonil)-HPI, p.f. 173 - 174^a,
- 2-(isoxazolil-4-carbonil)-HPI,
- 2-(3-metil-isoxazolil-4-carbonil)-HPI,
- 2-(5-metil-isoxazolil-4-carbonil)-HPI,
- 15 2-(isoxazolil-5-carbonil)-HPI,
- 2-(3-metil-isoxazolil-5-carbonil)-HPI,
- 2-(4-metil-isoxazolil-5-carbonil)-HPI,

- 20 2-picolinoil-HPI, hidrobromuro, p.f. 163^o,
- 2-(3-fluorpicolinoil)-HPI,
- 2-(4-fluorpicolinoil)-HPI,
- 2-(5-fluorpicolinoil)-HPI,
- 2-(6-fluorpicolinoil)-HPI,
- 25 2-(3-dietilaminopicolinoil)-HPI,
- 2-(4-dietilaminopicolinoil)-HPI,
- 2-(5-dietilaminopicolinoil)-HPI,
- 2-(6-dietilaminopicolinoil)-HPI,
- 2-(3-formamidopicolinoil)-HPI,
- 30 2-(4-formamidopicolinoil)-HPI,

- 2-(5-formamidopicolinoil)-HPI,
2-(6-formamidopicolinoil)-HPI,
2-nicotinoil-HPI, p.f. 172°,
2-(2-fluornicotinoil)-HPI,
5 2-(4-fluornicotinoil)-HPI,
2-(5-fluornicotinoil)-HPI,
2-(6-fluornicotinoil)-HPI,
2-(2-cloronicotinoil)-HPI,
2-(4-cloronicotinoil)-HPI, p.f. 158°,
10 2-(5-cloronicotinoil)-HPI,
2-(6-cloronicotinoil)-HPI,
2-(2-hidroxicotinoil)-HPI,
2-(4-hidroxicotinoil)-HPI,
2-(5-hidroxicotinoil)-HPI,
15 2-(6hidroxicotinoil)-HPI,
2-(2-dimetilaminonicotinoil)-HPI,
2-(4-dimetilaminonicotinoil)-HPI,
2-(5-dimetilaminonicotinoil)-HPI,
2-(6-dimetilaminonicotinoil)-HPI,
20 2-(2-formamidonicotinoil)-HPI,
2-(4-formamidonicotinoil)-HPI,
2-(5-formamidonicotinoil)-HPI,
2-(6-formamidonicotinoil)-HPI,
2-(2-acetamidonicotinoil)-HPI,
25 2-(4-acetamidonicotinoil)-HPI,
2-(5-acetamidonicotinoil)-HPI,
2-(6-acetamidonicotinoil)-HPI,
2-isonicotinoil-HPI, p.f. 140 - 141°,
2-(2,6-dicloro-isonicotinoil)-HPI, p.f. 207 - 208°,
30 2-(quinolil-2-carbonil)-HPI, p.f. 198 - 200°,

- 2-(quinolil-3-carbonil)-HPI,
2-(quinolil-4-carbonil)-HPI,
2-(quinolil-5-carbonil)-HPI,
2-(quinolil-6-carbonil)-HPI,
5 2-(quinolil-7-carbonil)-HPI,
2-(quinolil-8-carbonil)-HPI,
2-(isoquinolil-1-carbonil)-HPI, p.f. 157°,
2-(isoquinolil-3-carbonil)-HPI,
2-(piridazinil-3-carbonil)-HPI,
10 2-(piridazinil-4-carbonil)-HPI,
2-(pirimidinil-2-carbonil)-HPI,
2-(pirimidinil-4-carbonil)-HPI,
2-(pirimidinil-5-carbonil)-HPI,
2-(pirazinil-2-carbonil)-HPI, p.f. 153 - 154°,
15 2-(purinil-2-carbonil)-HPI,
2-(purinil-6-carbonil)-HPI,
2-(purinil-8-carbonil)-HPI,
2-nalidixinil-HPI [= 2-(1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-4-
on-3-carbonil)-HPI],
20 2-(dioxanil-2-carbonil)-HPI,
2-(4-metil-piperazinil-1-carbonil)-HPI, hidrocloruro,
p.f. 290°,
2-(dihidrofuril-2-carbonil)-HPI,
2-(tetrahidrofuril-2-carbonil)-HPI,
25 2-(tetrahidrofuril-3-carbonil)-HPI,
2-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridil-3-carbonil)-HPI,
hidrocloruro, p.f. 211°,
2-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridil-3-carbonil)-HPI,
2-(1-metilpiperidil-2-carbonil)-HPI,
30 2-(1-metilpiperidil-3-carbonil)-HPI,

- 2-(1-metilpiperidil-4-carbonil)-HPI,
2-(1-etilpiperidil-2-carbonil)-HPI,
2-(1-etilpiperidil-3-carbonil)-HPI,
2-(1-etilpiperidil-4-carbonil)-HPI,
5 2-(1-bencilpiperidil-2-carbonil)-HPI,
2-(1-bencilpiperidil-3-carbonil)-HPI,
2-(1-bencilpiperidil-4-carbonil)-HPI,
2-(1-formilpiperidil-3-carbonil)-HPI,
2-(1-formilpiperidil-4-carbonil)-HPI, p.f. 160°,
10 2-(1-acetilpiperidil-2-carbonil)-HPI,
2-(1-acetilpiperidil-3-carbonil)-HPI,
2-(1-acetilpiperidil-4-carbonil)-HPI,
2-(1-hexanoilpiperidil-2-carbonil)-HPI,
2-(1-hexanoilpiperidil-3-carbonil)-HPI,
15 2-(1-hexanoilpiperidil-4-carbonil)-HPI,
2-(1-octanoilpiperidil-2-carbonil)-HPI,
2-(1-octanoilpiperidil-3-carbonil)-HPI,
2-(1-octanoilpiperidil-4-carbonil)-HPI,
2-(1-oleoilpiperidil-2-carbonil)-HPI,
20 2-(1-oleoilpiperidil-3-carbonil)-HPI,
2-(1-oleoilpiperidil-4-carbonil)-HPI,
2- $\sqrt{1}$ -(metoxiacetil)-piperidil-2-carbonil]-HPI,
2- $\sqrt{1}$ -(metoxiacetil)-piperidil-3-carbonil]-HPI,
2- $\sqrt{1}$ -(metoxiacetil)-piperidil-4-carbonil]-HPI,
25 2- $\sqrt{1}$ -(etoxiacetil)-piperidil-2-carbonil]-HPI,
2- $\sqrt{1}$ -(etoxiacetil)-piperidil-3-carbonil]-HPI,
2- $\sqrt{1}$ -(etoxiacetil)-piperidil-4-carbonil]-HPI,
2-(tetrahidropirani-2-carbonil)-HPI,
2-(tetrahidropirani-3-carbonil)-HPI,
30 2-(tetrahidropirani-4-carbonil)-HPI, p.f. 172°,

2-(cromon-2-carbonil)-HPI, p.f. 155 - 156°,
2-(tetrahidrotiopirani-2-carbonil)-HPI,
2-(tetrahidrotiopirani-3-carbonil)-HPI,
2-(tetrahidrotiopirani-4-carbonil)-HPI, p.f. 168°,
5 2-(1,2,3-tiadiazolil-4-carbonil)-HPI,
2-(2,1,3-benzotiadiazolil-5-carbonil)-HPI, p.f. 144°.

Ejemplo 2

A una solución de 6,1 g de HPI y 5,5 g de ácido
5-clorosalicílico en 50 cc de clorobenceno se agregan a
10 140° (temperatura del baño), gota a gota, 1 cc de tricloruro
de fósforo. Se hierve durante una hora, se evapora, el resi-
duo se cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo co-
mo eluyente y se obtiene el 2-(5-cloro-2-hidroxi-benzoil)-
HPI, p.f. 180° (en isopropanol).

15 Ejemplo 3

10,1 g de HPI, 6,75 g de ácido isonicotínico y
5,5 g de tetracloruro de silicio se hierven en 150 cc de
piridina durante 1 hora. Se vierte sobre hielo, se extrae
con cloroformo y se lava con agua. Se seca sobre sulfato
20 sódico y se evapora y se obtiene el 2-(isonicotinoil)-HPI,
p.f. 140 - 141° (en etanol).

Ejemplo 4

6,1 g de HPI y 1,4 g de ácido fórmico se calien-
tan en 100 cc de tolueno durante 5 horas separándose por
25 destilación el agua formada. Se enfría y se obtiene el 2-for-
mil-HPI, p.f. 206° (en etanol).

Ejemplo 5

4,04 g de HPI y 3,4 g de anhídrido de ácido ciclohexan-1,2-trans-dicarboxílico se disuelven a 20° en cada caso en 25 cc de cloruro metilénico y después se reúnen. Se
5 deja reposar, se evapora y se obtiene el 2-(2-trans-carboxi-ciclohexilcarbonil)-HPI, p.f. 208 - 210° (en acetato de etilo/éter de petróleo).

En forma análoga, pero después de hervir durante 6 horas en dioxano se obtiene con anhídrido de ácido ciclohexan-1,2-cis-dicarboxílico el 2-(2-cis-carboxi-ciclohexilcarbonil)-HPI, p.f. 194 - 196°.
10

En forma análoga se pueden obtener con anhídrido de ácido ciclobutan-1,2-dicarboxílico, anhídrido de ácido ciclopentan-1,2-dicarboxílico, anhídrido de ácido cicloheptan-1,2-dicarboxílico, anhídrido de ácido ftálico o bien
15 anhídrido de ácido succínico:

2-(2-trans-carboxiciclopentil-carbonil)-HPI,
2-(2-trans-carboxicicloheptil-carbonil)-HPI,
2-(2-cis-carboxiciclobutil-carbonil)-HPI,
20 2-(2-cis-carboxiciclopentil-carbonil)-HPI,
2-(2-cis-carboxicicloheptil-carbonil)-HPI,
2-(2-carboxibenzoil)-HPI,
2-(3-carboxipropionil)-HPI.

Ejemplo 6

Análogo al ejemplo 1 se obtienen de los dos antípodas (+)-HPI y (-)-HPI y los correspondientes cloruros de ácido:
25

(+)-2-acetil-HPI,
(-)-2-acetil-HPI,

- (+)-2-propionil-HPI,
- (-)-2-propionil-HPI,
- (+)-2-isobutiril-HPI,
- (-)-2-isobutiril-HPI,
- 5 (+)-2-trimetilacetil-HPI,
- (-)-2-trimetilacetil-HPI,
- (+)-2-(3,3-dimetil-n-butiril)-HPI,
- (-)-2-(3,3-dimetil-n-butiril)-HPI,
- (+)-2-heptanoil-HPI,
- 10 (-)-2-heptanoil-HPI,
- (+)-2-(tienil-2-mercaptoacetil)-HPI,
- (-)-2-(tienil-2-mercaptoacetil)-HPI,
- (+)-2-ciclopropil-carbonil-HPI,
- (-)-2-ciclopropil-carbonil-HPI,
- 15 (+)-2-ciclobutil-carbonil-HPI,
- (-)-2-ciclobutil-carbonil-HPI,
- (+)-2-ciclopentil-carbonil-HPI,
- (-)-2-ciclopentil-carbonil-HPI,
- (+)-2-ciclohexil-carbonil-HPI, p.f. 108 - 110°;
- 20 $[\alpha] = +145,2^\circ,$
- (-)-2-ciclohexil-carbonil-HPI, p.f. 107 - 108°;
- $[\alpha] = -146,9^\circ,$
- (+)-2-(4-formamidociclohexil-carbonil)-HPI,
- (-)-2-(4-formamidociclohexil-carbonil)-HPI,
- 25 (+)-2-cicloheptil-carbonil-HPI,
- (-)-2-cicloheptil-carbonil-HPI,
- (+)-2-ciclooctil-carbonil-HPI,
- (-)-2-cicloocylil-carbonil-HPI,
- (+)-2-(4-metilbenzoil)-HPI, p.f. 180 - 181°;
- 30 $[\alpha] = +29,2^\circ,$

- (-)-2-(4-metilbenzoil)-HPI, p.f. 181 - 182°;
[α] = -28,5°;
- (+)-2-(4-terc.butilbenzoil)-HPI, p.f. 181 - 182°;
[α] = +21,5°;
- 5 (-)-2-(4-terc.butilbenzoil)-HPI, p.f. 168 - 169°;
[α] = -20,5°;
- (+)-2-(2-fluorbenzoil)-HPI, p.f. 155 - 156°;
[α] = +49,1°;
- (-)-2-(2-fluorbenzoil)-HPI, p.f. 159 - 161°;
10 [α] = -49,9°;
- (+)-2-(3-fluorbenzoil)-HPI, p.f. 156 - 158° (sinteriza 148°);
[α] = +40,2°;
- (-)-2-(3-fluorbenzoil)-HPI, p.f. 156°; [α] = -41,6°;
- (+)-2-(4-fluorbenzoil)-HPI, p.f. 200 - 201°;
15 [α] = +33,5°;
- (-)-2-(4-fluorbenzoil)-HPI, p.f. 202 - 203°;
[α] = -32,6°;
- (+)-2-(3-clorobenzoil)-HPI,
(-)-2-(3-clorobenzoil)-HPI,
- 20 (+)-2-(4-clorobenzoil)-HPI, p.f. 231 - 232°;
[α] = +20,4°;
- (-)-2-(4-clorobenzoil)-HPI, p.f. 233 - 234°;
[α] = -20,7°;
- (+)-2-(3-hidroxi benzoil)-HPI,
25 (-)-2-(3-hidroxi benzoil)-HPI,
- (+)-2-(4-hidroxi benzoil)-HPI,
(-)-2-(4-hidroxi benzoil)-HPI,
- (+)-2-(4-metoxibenzoil)-HPI, p.f. 215°; [α] = +19,8°;
- (-)-2-(4-metoxibenzoil)-HPI, p.f. 216°; [α] = -18,7°;
- 30 (+)-2-(3-dimetilaminobenzoil)-HPI,

- (-)-2-(3-dimetilaminobenzoil)-HPI,
(+)-2-(4-dimetilaminobenzoil)-HPI,
(-)-2-(4-dimetilaminobenzoil)-HPI,
(+)-2-(4-dietilaminobenzoil)-HPI,
5 (-)-2-(4-dietilaminobenzoil)-HPI,
(+)-2-(2-formamidobenzoil)-HPI,
(-)-2-(2-formamidobenzoil)-HPI,
(+)-2-(3-formamidobenzoil)-HPI,
(-)-2-(3-formamidobenzoil)-HPI,
10 (+)-2-(4-formamidobenzoil)-HPI, p.f. 193°; $[\alpha] = +8,6^{\circ}$,
(-)-2-(4-formamidobenzoil)-HPI, p.f. 193°; $[\alpha] = -8,4^{\circ}$,
(+)-2-(2-acetamidobenzoil)-HPI,
(-)-2-(2-acetamidobenzoil)-HPI,
(+)-2-(3-acetamidobenzoil)-HPI,
15 (-)-2-(3-acetamidobenzoil)-HPI,
(+)-2-(4-acetamidobenzoil)-HPI,
(-)-2-(4-acetamidobenzoil)-HPI,
(+)-2-(2-nitrobenzoil)-HPI,
(-)-2-(2-nitrobenzoil)-HPI,
20 (+)-2-(3-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 139°; $[\alpha] = +2,9^{\circ}$,
(de la base -(-))
(-)-2-(3-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 139°; $[\alpha] = -2,9^{\circ}$,
(de la base +(+))
(+)-2-(4-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 223 - 224°; $[\alpha] = +18,5^{\circ}$,
25 (-)-2-(4-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 223 - 224°; $[\alpha] = -21,4^{\circ}$,
(+)-2-(tienil-2-carbonil)-HPI,
(-)-2-(tienil-2-carbonil)-HPI,
(+)-2-(tienil-3-carbonil)-HPI,
(-)-2-(tienil-3-carbonil)-HPI,
30 (+)-2-(5-metil-tienil-2-carbonil)-HPI,

- (-)-2-(5-metil-tienil-2-carbonil)-HPI,
(+)-2-(fural-2-carbonil)-HPI,
(-)-2-(fural-2-carbonil)-HPI,
(+)-2-picolinoil-HPI,
5 (-)-2-picolinoil-HPI,
(+)-2-nicotinoil-HPI, p.f. 148°; $[\alpha] = +25,5^{\circ}$,
(-)-2-nicotinoil-HPI, p.f. 156°; $[\alpha] = -28,4^{\circ}$,
(+)-2-isonicotinoil-HPI,
(-)-2-isonicotinoil-HPI,
10 (+)-2-nicotinoil-HPI-1'-N-óxido,
(-)-2-nicotinoil-HPI-1'-N-óxido,
(+)-2-(tetrahidropiranyl-4-carbonil)-HPI,
(-)-2-(tetrahidropiranyl-4-carbonil)-HPI,
(+)-2-(tetrahidrotiopiranyl-4-carbonil)-HPI,
15 (-)-2-(tetrahidrotiopiranyl-4-carbonil)-HPI,
(+)-2-(N-formil-piperidil-4-carbonil)-HPI,
(-)-2-(N-formil-piperidil-4-carbonil)-HPI.

Ejemplo 7

20 A 4,04 g de HPI y 2,8 cc de trietilamina en 50 cc de cloroformo se gotean 3,8 g de fluoruro 3-trifluormetil-benzóico en 50 cc de cloroformo. Se mantiene durante una hora a 20°, se agita con ácido clorhídrico diluido y agua, se evapora y se obtiene el 2-(3-trifluormetilbenzoil)-HPI, p.f. 148 - 149° (en etanol).

25 Ejemplo 8

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de HPI y bromuro p-nitrobenzóico en cloroformo, en presencia de trietilamina, después de 2 horas, el 2-(4-nitrobenzoil)-HPI (p.f.

212 - 213°).

Ejemplo 9

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de HPI y yoduro p-nitrobenzoílico en cloroformo, en presencia de trietilamina, a 40° (2 horas) el 2-(4-nitrobenzoil)-HPI (p.f. 212 - 213°).

Ejemplo 10

A 8,5 g de N-(2-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil-1-metil)-4-fluorbenzamida [obtenible por hidrogenación de 1-ciano-2-(4-fluorbenzoil)-1,2-dihidroisoquinolina en níquel Raney a 100° y 250 atmósferas y reacción de la N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil-1-metil)-4-fluorbenzamida con cloruro cloroacético en cloroformo en presencia de trietilamina] en 300 cc de THF se agrega bajo nitrógeno a 20° gota a gota 12 cc de solución al 20 % de butillitio en hexano, se agita durante 2 horas a 20° y se hierve durante otras 12 horas. Después de agregar agua se retira el disolvente y el residuo se recoge en cloroformo. Después se agita con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el 2-(4-fluorbenzoil)-HPI, p.f. 181 - 182°.(en metanol).

En forma análoga se obtiene de 8,5 g de (+)-N-(2-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil-1-metil)-4-fluorbenzamida y butillitio el (-)-2-(4-fluorbenzoil)-HPI; p.f. 202 - 203°; $[\alpha]_D^{25} = -32,6^\circ$.

En forma análoga se obtienen de N-(2-bromoacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil-1-metil)-4-metilbenzamida (de N-(2-iodoacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil-1-metil)-4-metilbenzamida ó de N-(2-p-toluenosulfoniloxiacetil-1,2,3,4-

tetrahidro-isoquinolinil-1-metil)-p-metilbenzamida y butil-litio el 2-(4-metilbenzoil)-HPI, p.f. 183 - 184°.

En forma análoga se obtiene de amida del ácido N-(2-cloroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil-1-metil)-ciclohexilcarboxílico con butillitio el 2-ciclohexil-carbonil-HPI, p.f. 136 - 138°.

Ejemplo 11

15 g de aleación de níquel-aluminio (1:1) se introducen en porciones y bajo agitación en 200 cc de solución al 20 % de hidróxido sódico en el plazo de 5 minutos y se mantiene durante 45 minutos a 80°. Se deja sedimentar, se lava con agua y se agregan 1000 cc de solución al 1 % de ácido (-)-tartárico que con lejía sódica l-n se ajustó a un pH de 5. Bajo agitación se calienta durante 90 minutos a 80°, se decanta y se lava con agua y metanol. El catalizador de ácido (-)-tartárico-níquel Raney obtenido se agrega a una solución de 322 mg de 2-(4-fluorbenzoil)-4-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolina (obtenible por deshidrogenación de $\frac{1}{2}$ - ó de (+)-2-(4-fluorbenzoil)-HPI con azufre) en 40 cc de metanol. Se hidrogena a presión normal y temperatura ambiente. Después de separar el catalizador por filtración y evaporar el disolvente se obtiene el (-)-2-(4-fluorbenzoil)-HPI en una pureza óptica del 23 %; p. f. 190 - 195°. $[\alpha] = -7,5^\circ$.

En forma análoga se obtiene de 2-ciclohexilcarbonil-4-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolina (p.f. 140-141°) (-)-2-ciclohexilcarbonil-HPI en una pureza óptica del 20 %; p.f. 122 - 127°, $[\alpha] = -29,3^\circ$.

Ejemplo 12

5 Análogo al ejemplo 11 se hidrogenan 322 mg de 2-(4-fluorbenzoil)-4-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-4H-pirazino/2,1-a/isoquinolina en 40 cc de metanol en presencia de 300 mg de níquel Raney. Se obtiene 2-(4-fluorbenzoil)-HPI racémico del p.f. 181 - 182°.

En forma análoga se obtiene de 2-ciclohexilcarbonil-4-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-4H-pirazino/2,1-a/isoquinolina el 2-ciclohexilcarbonil-HPI, p.f. 136 - 138°.

10 Ejemplo 13

Una solución de 67,7 g de 2-(4-nitrobenzoil)-HPI en 1500 cc de metanol se hidrogena en 12 g de paladio-carbón al 5 % a 20° bajo presión normal. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se evapora. Del residuo se obtiene el 2-(4-aminobenzoil)-HPI, p.f. 212 - 213° (en etanol), hidrocioruro, p.f. 165 - 166° (descomposición); sulfato, p.f. 234 - 235°; isetionato, p.f. 233 - 234°.

En forma análoga se obtienen por hidrogenación de los correspondientes compuestos nitro:

- 20 2-aminoacetil-HPI,
2-(2-amino-propionil)-HPI,
2-(3-amino-propionil)-HPI,
2-(2-amino-n-butiril)-HPI,
2-(4-amino-n-butiril)-HPI,
25 2-(2-amino-n-valeril)-HPI,
2-(5-amino-n-valeril)-HPI,
2-(3-aminofenoxiacetil)-HPI,
2-(4-aminofenoxiacetil)-HPI,
2-(2-aminociclopropil-carbonil)-HPI,

- 2-(1-aminociclobutil-carbonil)-HPI,
2-(2-aminociclobutil-carbonil)-HPI,
2-(3-aminociclobutil-carbonil)-HPI,
2-(1-aminociclopentil-carbonil)-HPI,
5 2-(2-aminociclopentil-carbonil)-HPI,
2-(3-aminociclopentil-carbonil)-HPI,
2-(1-aminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-aminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-aminociclohexil-carbonil)-HPI,
10 cis-2-(4-aminociclohexil-carbonil)-HPI, amorfo;
espectro infrarrojo: 3500, 3300 y 1645 cm^{-1} ,
trans-2-(4-aminociclohexil-carbonil)-HPI, p.f. 284°,
2-(4-aminocicloheptil-carbonil)-HPI,
2-(2-aminobenzoil)-HPI, hidrobromuro, p.f. 279 - 260°,
15 2-(3-aminobenzoil)-HPI, p.f. 161 - 162°,
(+)-2-(3-amino-benzoil)-HPI, p.f. 164 - 165°;
 $[\alpha]_D^{20} = +35,9^\circ$ (del antípoda (-)-nitro),
(-)-2-(3-amino-benzoil)-HPI, p.f. 164 - 165°;
 $[\alpha]_D^{20} = -36,5^\circ$ (del antípoda (+)-nitro),
20 (+)-2-(4-aminobenzoil)-HPI, p.f. 231 - 232°;
 $[\alpha]_D^{20} = +23,1^\circ$; hidrobromuro: p.f. a partir de 193° (des-
composición); isetionato: p.f. 200 - 210°;
 $[\alpha]_D^{20} = +16,0^\circ$,
(-)-2-(4-aminobenzoil)-HPI, p.f. 231 - 232°;
25 $[\alpha]_D^{20} = -23,0^\circ$; hidrobromuro: p.f. a partir de 205° (des-
composición); isetionato: p.f. 200 - 210°;
 $[\alpha]_D^{20} = -16,3^\circ$,
2-(3,4-diaminobenzoil)-HPI, p.f. 143°,
2-(3,5-diaminobenzoil)-HPI, p.f. 235 - 236°,
30 2-(2-cloro-4-amino-benzoil)-HPI, p.f. 145°; hidrocioruro:

p.f. 181 - 182°,

2-(2-cloro-5-amino-benzoil)-HPI,

2-(3-cloro-4-amino-benzoil)-HPI,

2-(3-cloro-5-amino-benzoil)-HPI,

5 2-(2-amino-3-cloro-benzoil)-HPI,

2-(2-amino-4-cloro-benzoil)-HPI,

2-(2-amino-5-cloro-benzoil)-HPI,

2-(3-amino-4-cloro-benzoil)-HPI, hidrobromuro: p.f. 208° - 210°

2-(3-amino-tienil-2-carbonil)-HPI,

10 2-(4-amino-tienil-2-carbonil)-HPI,

2-(4-amino-tetrahidropiraniil-4-carbonil)-HPI,

p.f. 157 - 158°,

2-(4-aminonicotinoil)-HPI,

2-(5-aminonicotinoil)-HPI.

15 Ejemplo 14

A 9,6 g de 2-(4-aminobenzoil)-HPI y 3,1 g de trietilamina en 300 cc de cloroformo se agregan 2,4 g de cloruro acetílico en 100 cc de cloroformo y se deja reposar durante 2 horas a 20°. Después se agregan nuevamente 2,4 g de cloruro acetílico y 3,1 g de trietilamina y se hierve durante 3 horas. La mezcla de reacción se lava con ácido clorhídrico diluido y agua. Después de evaporar el disolvente se obtiene el 2-(4-acetamidobenzoil)-HPI, p.f. 247 - 248° (en acetona).

25 En forma análoga se obtienen por acilación:

2-acetamidoacetil-HPI,

2-(1-acetamidociclohexil-carbonil)-HPI,

2-(2-acetamidociclohexil-carbonil)-HPI,

2-(3-acetamidociclohexil-carbonil)-HPI,

- 2-(4-acetamidociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-propionamidociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-pentanoilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-hexanoilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
5 2-(4-octanoilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-oleoilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-sulfaminoacetil)-HPI (con ácido clorosulfónico),
2-(4-sulfaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-sulfaminobenzoil)-HPI,
10 2-(4-sulfaminobenzoil)-HPI,
2-(1-sulfo-piperidil-4-carbonil)-HPI,

Ejemplo 15

Una solución de 3,5 g de 2-(4-metil-nitrosemino-
benzoil)-HPI (obtenido por nitrosación de 2-(4-metilemino-
15 benzoil)-HPI) en 5 cc de ácido acético se vierte lentamente,
bajo fuerte agitación, a 2,7 g de polvo de zinc en 5 cc de
agua. Se agita durante 2 horas a 20°, se calienta a 80° y
se filtra en caliente. El residuo se lava con ácido clorhí-
drico al 5 %, los filtrados reunidos se ponen alcalinos y se
20 extrae con cloroformo. El extracto se lava neutro con agua y
se evapora. Se obtiene el 2-[4-(1-metilhidrazino)-benzoil]-
HPI.

En forma análoga se obtienen:

- 2-[2-(1-metilhidrazino)-benzoil]-HPI,
25 2-[3-(1-metilhidrazino)-benzoil]-HPI,
2-[4-(1-etilhidrazino)-benzoil]-HPI,

Ejemplo 16

A 5 g de 2-(4-cianbenzoil)-HPI en 20 cc de eta-

5 nol se le agregan 8 cc de peróxido de hidrógeno al 30 % y 0,8 cc de NaOH 6-n. Bajo desarrollo de oxígeno se presenta calentamiento. La temperatura se mantiene durante 1 hora entre 40 y 50°, se enfría, se mezcla con 5 cc de agua y se obtiene el 2-(4-carboxamidobenzoil)-HPI.

En forma análoga se obtiene el 2-(3-carboxamidobenzoil)-HPI de 2-(3-cianbenzoil)-HPI.

Ejemplo 17

10 Una mezcla de 8 g de 2-(4-metoxicarbonil-benzoil)-HPI y 500 cc de lejía sódica al 10 % se agita durante 12 horas a 20°. Se separa por filtración de lo insoluble, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con cloroformo. El residuo se cromatografía en gel de sílice para su purificación (eluyente: cloroformo/metanol). Se obtiene el
15 2-(4-carboxibenzoil)-HPI, p.f. 251°.

En forma análoga se obtienen por saponificación alcalina:

2-(2-carboxiciclopropil-carbonil)-HPI,
2-(2-carboxiciclobutil-carbonil)-HPI,
20 2-(3-carboxiciclobutil-carbonil)-HPI,
2-(2-carboxiciclopentil-carbonil)-HPI,
2-(3-carboxiciclopentil-carbonil)-HPI,
trans-2-(2-carboxiciclohexil-carbonil)-HPI, p.f. 208 - 210°,
cis-2-(2-carboxiciclohexil-carbonil)-HPI, p.f. 194 - 196°,
25 2-(3-carboxiciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-carboxiciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-carboxibenzoil)-HPI,
2-(3-carboxibenzoil)-HPI,
2-(3,4-dicarboxi-benzoil)-HPI,

2-(3,5-dicarboxi_benzoil)-HPI.

Ejemplo 18

Una solución de 32 g de 2-(4-hidroxibenzoil)-HPI en 150 cc de metanol/agua (10 : 1) se mezcla con un exceso de solución etérica de diazometano hasta que se mantenga un ligero coloreamiento de amarillo. Se evapora, el residuo se recoge en éter, se lava con lejía sódica diluida y agua, se seca con sulfato sódico, se evapora y se obtiene el 2-(4-metoxibenzoil)-HPI, p.f. 204 - 205°.

Ejemplo 19

A 5,4 g de 2-(4-metoxibenzoil)-HPI en 100 cc de cloruro metilénico se gotean a -5 a -10° 7,5 g de tribromuro de boro. Se agita durante una hora a 20° y se vierte sobre hielo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se agita varias veces con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y a continuación se evapora. Del residuo se obtiene el 2-(4-hidroxibenzoil)-HPI, p.f. 243 - 245° (en etanol).

Ejemplo 20

Se hierven 3,22 g de 2-(4-hidroxibenzoil)-HPI, 1,02 g de acetanhidrido y 100 cc de piridina durante 3 horas, se vierte a continuación sobre hielo, se extrae con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se obtiene el 2-(4-acetoxibenzoil)-HPI.

Ejemplo 21

Una mezcla de 4,8 g de 2-(4-aminobenzoil)-HPI y

1,5 g de solución al 33 % de formaldehído en 200 cc de metanol se hidrogena en 0,5 g de paladio-carbón al 5 %. A continuación se filtra, el disolvente se evapora y el residuo se purifica cromatográficamente en gel de sílice (eluyente: cloroformo). Se obtiene el 2-(4-metilaminobenzoil)-HPI, p.f. 220°.

Ejemplo 22

Análogo al ejemplo 21 se obtiene de 4,8 g de 2-(4-aminobenzoil)-HPI y 4 g de solución al 33% de formaldehído el 2-(4-dimetilamino-benzoil)-HPI del p.f. 225 - 226°.

Ejemplo 23

En el plazo de 2 horas se mezclan bajo exclusión de humedad 3,2 g de 2-(4-aminobenzoil)-HPI en 100 cc de dioxano con 2,5 g de sulfato dimetilico y a continuación se agita a 100° durante 15 horas. Se enfría, se agregan 1,4 g de hidróxido potásico en 5 cc de agua y se extrae con cloroformo. Después de evaporar se obtiene el 2-(4-dimetilaminobenzoil)-HPI, p.f. 225 - 226°.

Ejemplo 24

Se calientan 10,4 g de 2-(4-trifluoracetamido-benzoil)-HPI (obtenible de 2-(4-aminobenzoil)-HPI con anhídrido trifluoracético/trietilamina) con 34,2 g de ioduro metilico en 300 cc de acetona, casi hasta hervir, se agregan 13,4 g de hidróxido potásico pulverulento y se hierve durante 5 minutos. Después se evapora, se mezcla con agua y se agita durante 2 horas a 20°. Se extrae entonces con cloroformo, se lava con agua y se evapora. Se obtiene el 2-(4-metil-

amino-benzoil)-HPI, p.f. 220°.

Si el ioduro metálico no se retira antes de la hidrólisis se obtiene entonces en 2-(4-dimetilaminobenzoil)-HPI, p.f. 225 - 226°.

5 Ejemplo 25

Análogo al ejemplo 19 se obtiene de 2-(4-metilmercaptobenzoil)-HPI y tribromuro de boro el 2-(4-mercaptobenzoil)-HPI.

10 En forma análoga se puede obtener el 2-(2-mercaptobenzoil)-HPI y 2-(3-mercaptobenzoil)-HPI.

Ejemplo 26

15 a) A 6,5 g de 2-(4-oxociclohexil-carbonil)-HPI en 100 cc de etanol se agregan a 0°, en porciones, 1,15 g de borohidruro sódico. Se agita durante 12 horas a 20°, se vierte sobre hielo y se obtiene el 2-(4-hidroxiciclohexil-carbonil)-HPI como mezcla de isómeros.

20 b) A una solución de 3,25 g de 2-(4-oxociclohexil-carbonil)-HPI en 35 cc de THF absoluto se agregan, bajo nitrógeno, a -70°, 24 cc de una solución 0,5-molar de *trans*-(sec-butyl)-borohidruro sódico en THF. Después de 3 horas se mezcla con 35 cc de agua, se deja llegar a 20° y se elabora con cloroformo. Después de purificar cromatográficamente en gel de sílice con cloroformo se obtiene el *cis*-2-(4-hidroxociclohexil-carbonil)-HPI, p.f. 162 - 163°.

25 Ejemplo 27

6,5 g de 2-(4-oxociclohexil-carbonil)-HPI en 100 cc de metanol se hidrogenan en presencia de 2 g de níquel

Raney a 50° y 100 atmósferas hasta saturación. Se separa por filtración del catalizador, el disolvente se evapora y se obtiene el 2-(4-hidroxiciclohexil-carbonil)-HPI como mezcla de isómeros.

5 Ejemplo 28

3,16 g de 2-(4-oxociclohexil-carbonil)-HPI en 100 cc de metanol, que se saturó con amoniaco a 10°, se hidrogenan en presencia de 1 g de níquel Raney a 70° y 100 atmósferas durante 10 horas. El catalizador se separa por filtración, el disolvente se evapora y el residuo se disuelve en etanol. Después de agregar HBr en etanol y a continuación éter cristaliza el hidrobromuro de trans-2-(4-aminociclohexil-carbonil)-HPI, p.f. 284°. Del filtrado se obtiene por adición de NaOH, extracción con cloroformo y evaporación el cis-2-(4-aminociclohexilcarbonil)-HPI.

10

15

Ejemplo 29

Se hidrogenan 3,1 g de 2-(4-oximinociclohexil-carbonil)-HPI (p.f. 194°; obtenible de 2-(4-oxociclohexil-carbonil)-HPI y hidroxilamina) en 100 cc de etanol a temperatura ambiente y 5 atmósferas en presencia de 4 g de níquel Raney hasta saturación. Al concentrar por evaporación se obtiene el 2-(4-aminociclohexil-carbonil)-HPI (mezcla de isómeros).

20

Ejemplo 30

Una solución de 5,5 g de 2-isonicotinoil-HPI y 6,3 g de ácido 3-cloroperbenzoico (al 50 %) en cloruro metilénico se deja reposar durante la noche a 20°. Se introduce

25

amoníaco hasta saturación, se separa por succión y se lava
ulteriormente con cloruro metilénico. Mediante evaporación
del filtrado se obtienen el 2-isonicotinoil-HPI-1'-N-óxido,
p.f. 250° (en etanol).

5 En forma análoga se obtiene de 2-nicotinoil-HPI
el 2-nicotinoil-HPI-1'-N-óxido, p.f. 178°.

En forma análoga se pueden obtener de los com-
puestos dialquilamínicos mencionados en el ejemplo 1 los
N-óxidos correspondientes, por ejemplo, el 2-(4-dimetilami-
10 nobenzoil)-HPI-N-óxido.

Ejemplo 31

3,2 g de 2-(4-dimetilaminobenzoil)-HPI y 5 g de
ioduro metílico en 600 cc de acetonitrilo se calientan du-
rante la noche a 75°, el disolvente se separa por evapora-
15 ción, la mezcla obtenida se purifica en gel de sílice (elu-
yente: cloroformo/metanol) y se obtiene el metoioduro del
2-(4-dimetilaminobenzoil)-HPI del p.f. 215 - 216° (en eta-
nol).

Ejemplo 32

20 2,1 g de ácido 1-amino-ciclohexan-1-carboxílico
se mezclan con 6,3 g de trifluoroacetanhidrido, a 0° se agre-
gan 2 g de HPI y 2,3 g de trietilamina en 20 cc de cloruro
metilénico y se calienta a 30°. Después de una hora se vier-
te en agua, se separa la fase orgánica, se lava esta con
25 lejía sódica y agua, se seca, se evapora y se obtiene el
2-(1-aminociclohexil-1-carbonil)-HPI, p.f. 146° (en benceno).

En forma análoga se obtienen:

2-metilaminoacetil-HPI,

- 2-etilaminoacetil-HPI,
- 2-(2-metilamino-propionil)-HPI,
- 2-(2-etilamino-propionil)-HPI,
- 2-(3-metilamino-propionil)-HPI,
- 5 2-(3-etilamino-propionil)-HPI,
- 2-(2-metilamino-n-butiril)-HPI,
- 2-(4-metilamino-n-butiril)-HPI,
- 2-(4-etilamino-n-butiril)-HPI,
- 2-(2-metilamino-n-valeril)-HPI,
- 10 2-(5-metilamino-n-valeril)-HPI,
- 2-(1-metilaminociclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-metilaminociclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-metilaminociclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(1-etilaminociclobutil-carbonil)-HPI,
- 15 2-(2-etilaminociclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-etilaminociclobutil-carbonil)-HPI,
- 2-(1-metilaminociclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-metilaminociclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-metilaminociclopentil-carbonil)-HPI,
- 20 2-(1-etilaminociclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-etilaminociclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-etilaminociclopentil-carbonil)-HPI,
- 2-(2,4-diaminociclohexil-carbonil)-HPI,
- 2-(3,4-diaminociclohexil-carbonil)-HPI,
- 25 2-(3,5-diaminociclohexil-carbonil)-HPI,
- 2-(1-metilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
- 2-(2-metilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
- 2-(3-metilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
- 2-(4-metilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
- 30 2-(1-etilaminociclohexil-carbonil)-HPI,

- 2-(2-etilaminociclohexil carbonil)-HPI,
2-(3-etilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-etilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2,4-bis-metilamino-ciclohexil-carbonil)-HPI,
5 2-(3,4-bis-metilamino-ciclohexil-carbonil)-HPI
2-(3,5-bis-metilamino-ciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2,4-bis-etilamino-ciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3,4-bis-etilamino-ciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3,5-bis-etilamino-ciclohexil-carbonil)-HPI,
10 2-(4-metilaminocicloheptil-carbonil)-HPI,
2-(4-etilaminocicloheptil-carbonil)-HPI,
2-(2-metilaminobenzoil)-HPI,
2-(3-metilaminobenzoil)-HPI,
2-(4-metilaminobenzoil)-HPI, p.f. 220°,
15 2-(2-etilaminobenzoil)-HPI,
2-(3-etilaminobenzoil)-HPI,
2-(4-etilaminobenzoil)-HPI,
2-(3,4-bis-metilamino-benzoil)-HPI,
2-(3,5-bis-metilamino-benzoil)-HPI,
20 2-(3,4-bis-etilamino-benzoil)-HPI,
2-(3,5-bis-etilamino-benzoil)-HPI,
2-(3-aminopicolinoil)-HPI,
2-(4-aminopicolinoil)-HPI,
2-(5-aminopicolinoil)-HPI,
25 2-(6-aminopicolinoil)-HPI,
2-(3-metilaminopicolinoil)-HPI,
2-(4-metilaminopicolinoil)-HPI,
2-(5-metilaminopicolinoil)-HPI,
2-(6-metilaminopicolinoil)-HPI,
30 2-(2-aminonicotinoil)-HPI,

- 2-(4-aminonicotinoil)-HPI,
2-(5-aminonicotinoil)-HPI,
2-(6-aminonicotinoil)-HPI,
2-(2-metilaminonicotinoil)-HPI,
5 2-(4-metilaminonicotinoil)-HPI,
2-(5-metilaminonicotinoil)-HPI,
2-(6-metilaminonicotinoil)-HPI,
2-(benzimidazolil-2-carbonil)-HPI,
2-(pirrolinil-2-carbonil)-HPI,
10 2-(pirrolidinil-2-carbonil)-HPI
2-(pirrolidinil-3-carbonil)-HPI,
2-(1,2,3,4-tetrahidropiridil-1-carbonil)-HPI,
2-(1,2,3,4-tetrahidropiridil-2-carbonil)-HPI,
2-(piperidil-1-carbonil)-HPI,
15 2-(piperidil-2-carbonil)-HPI,
2-(piperidil-3-carbonil)-HPI,
2-(piperidil-4-carbonil)-HPI, monohidrato, p.f. 146 - 147°
2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolil-3-carbonil)-HPI,
2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolil-4-carbonil)-HPI,
20 2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil-1-carbonil)-HPI,
2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil-3-carbonil)-HPI,
2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil-4-carbonil)-HPI.

25 Si la fase orgánica no se lava con lejía sódica se obtienen también los correspondientes compuestos de tri-fluoracetilamino, por ejemplo, 2-(1-trifluoracetamidociclohexil-carbonil)-HPI.

Ejemplo 33

A una suspensión de 4,2 g de laanhidrido de Leu:hs del ácido 4-amino-tetrahidrotiopiran-4-carboxílico (1,3-dio-

5 xo-2-oxa-8-tia-espiro[4,5]decano; obtenible de este ácido con fosgeno) en 300 cc de cloroformo se agregan 4,04 g de HPI y 1,5 g de ácido acético y se hierve durante 24 horas. Se enfría, se filtra, el filtrado se lava con lejía sódica diluida y agua, se evapora y se obtiene el 2-(4-amino-tetra-

Ejemplo 34

10 3,26 g de 2-(4-oxociclohexil-carbonil)-HPI, 0,2 cc de agua y 3,2 g de tetrafluoruro de azufre se agitan en 50 cc de cloruro metilénico en el autoclave durante 24 horas a 30°, se vierte en solución diluida de carbonato sódico, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se evapora y se obtiene el 2-(4,4-difluorciclohexilcarbonil)-HPI.

15 Ejemplo 35

3,4 g de 2-(4-mercaptobenzoil)-HPI se calientan con 40 cc de ácido nítrico (d = 1,2) en el baño María. Terminada la reacción, inicialmente fuerte, se evapora y se obtiene el 2-(4-sulfobenzoil)-HPI.

20 En forma análoga se obtienen por oxidación de los correspondientes compuestos mercapto el 2-(2-sulfobenzoil)-HPI y 2-(3-sulfobenzoil)-HPI.

Ejemplo 36

25 Análogo al ejemplo 17 se saponifican 8 g de 2-(4-acetoxibenzoil)-HPI en presencia de lejía sódica al 10 %. Se obtiene el 2-(4-hidroxibenzoil)-HPI, p.f. 243 - 245°.

En forma análoga se obtienen por saponificación

de los acetatos correspondientes:

- 2-(2-hidroxiacetil)-HPI,
2-(2-hidroxiciclopropil-carbonil)-HPI,
2-(1-hidroxiciclobutil-carbonil)-HPI,
5 2-(2-hidroxiciclobutil-carbonil)-HPI,
2-(3-hidroxiciclobutil-carbonil)-HPI,
2-(1-hidroxiciclopentil-carbonil)-HPI,
2-(2-hidroxiciclopentil-carbonil)-HPI,
2-(3-hidroxiciclopentil-carbonil)-HPI,
10 2-(1-hidroxiciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2-hidroxiciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-hidroxiciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-hidroxiciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(+)-2-(4-hidroxiciclohexil-carbonil)-HPI,
15 2-(-)-2-(4-hidroxiciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(2,4-dihidroxiciclohexil-carbonil)-HPI
2-(3,4-cis-dihidroxiciclohexil-carbonil)-HPI,
hidrato, p.f. 100 - 102°,
2-(3,5-dihidroxiciclohexil-carbonil)-HPI,
20 2-(3,4,5-trihidroxiciclohexil-carbonil)-HPI,

Ejemplo 37

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de HPI y cloruro 4-(benciloxicarbonilamino)-benzoílico el 2-(4-benciloxicarbonilaminobenzoil)-HPI.

25 En forma análoga se obtienen con los correspondientes haluros de ácido:

- 2-(4-metoxiacetamidociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-terc.butoxicarbonilaminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(4-benciloxicarbonilaminociclohexil-carbonil)-HPI,

- 2- $\overline{4}$ -(3,5-dimetoxibencil-oxicarbonil)-aminociclohexil-carbonil)-HPI
- 2-(2-metoxiacetamidobenzoil)-HPI,
- 2-(2-terc.butoxicarbonilaminobenzoil)-HPI,
- 5 2-(2-benciloxicarbonilaminobenzoil)-HPI,
- 2- $\overline{2}$ -(3,5-dimetoxibencil-oxicarbonil)-aminobenzoil)-HPI,
- 2-(3-metoxiacetamidobenzoil)-HPI,
- 2-(3-terc.butoxicarbonilaminobenzoil)-HPI,
- 2-(3-benciloxicarbonilaminobenzoil)-HPI,
- 10 2- $\overline{3}$ -(3,5-dimetoxibencil-oxicarbonil)-aminobenzoil)-HPI,
- 2-(4-metoxiacetamidobenzoil)-HPI, p.f. 172^o,
- 2-(4-terc.butoxicarbonilaminobenzoil)-HPI,
- 2- $\overline{4}$ -(3,5-dimetoxibencil-oxicarbonil)-aminobenzoil)-HPI,
- 2-(1-terc.butoxicarbonil-piperidil-3-carbonil)-HPI,
- 15 2-(1-benciloxicarbonil-piperidil-3-carbonil)-HPI,
- 2- $\overline{1}$ -(3,5-dimetoxibencil-oxicarbonil)-piperidil-3-carbonil)-HPI,
- 2-(1-benciloxicarbonil-piperidil-4-carbonil)-HPI.

Ejemplo 38

20 Se hidrogenan 4,5 g de 2-(1-benciloxicarbonil-piperidil-3-carbonil)-HPI en 100 cc de dioxano acuoso al 80 % y 1 cc de ácido acético en 300 mg de paladio, el catalizador se separa por filtración, se evapora, el residuo se recoge el cloroformo, se lava con solución de sosa y agua, se evapora y se obtiene el 2-(piperidil-3-carbonil)-HPI.

25

En forma análoga se obtiene por hidrogenólisis de los correspondientes derivados de benciloxicarbonilamino-

acilo:

trans-2-(4-aminociclohexil-carbonil)-HPI, hidrobromuro, p.f.

284°,

2-(2-aminobenzoil)-HPI, hidrobromuro, p.f. 279 - 280°,

2-(3-aminobenzoil)-HPI, p.f. 161 - 162°,

2-(4-aminobenzoil)-HPI, p.f. 212 - 213°,

5 2-(piperidil-4-carbonil)-HPI, monohidrato, p.f. 146 - 147°.

Ejemplo 39

Una solución de 4,3 g de 2-(1-terc.butiloxicar-
bonil-piperidil-3-carbonil)-HPI en 80 cc de ácido fórmico
al 98 % se deja reposar durante 5 horas a 20°. Se evapora,
10 el residuo se recoge en cloroformo, se lava con solución de
sosa y agua, se evapora y se obtiene el 2-(piperidil-3-car-
bonil)-HPI.

Ejemplo 40

15 Una solución de 5,1 g de 2- $\sqrt{1}$ -(3,5-dimetoxiben-
cil-oxicarbonil)-piperidil-3-carbonil]-HPI en 100 cc de dio-
xano acuoso al 80 % se irradia durante 2 horas con una lám-
para de alta presión de mercurio. Se mezcla con ácido clorhí-
drico, se lava con éter, se pone alcalino con lejía sódica,
se extrae con cloroformo, se evapora y se obtiene el 2-(pi-
20 peridil-3-carbonil)-HPI.

Ejemplo 41

25 6,4 g de 2-(4-aminobenzoil)-HPI, 2,7 g de alde-
hido salicílico y 100 mg de cloruro de ácido p-toluenosulfó-
nico se hierven en 150 cc de tolueno durante 12 horas bajo
eliminación del agua que se forma. Se evapora y se frota con
éter. Se obtiene el 2-(4-o-hidroxibencilidenamino-benzoil)-
HPI, p.f. 196 - 197° (en benceno/éter de petróleo).

En forma análoga se obtiene con benzaldehído:
2-(4-bencilidenamino-benzoil)-HPI.

Ejemplo 42

5 Se hidrogenan 3 g de 2-(4-bencilidenamino-
benzoil)-HPI en 50 cc de metanol en 1 g de platino durante
3 horas a 20° y presión normal. Después de separar el cata-
lizador por filtración y evaporar se obtiene el 2-(4-bencil-
amino-benzoil)-HPI, p.f. 204 - 205°.

10 En forma análoga se obtienen de las bases de
Schiff correspondientes, por hidrogenación:
2-(3-bencilamino-ciclopentil-carbonil)-HPI,
2-(4-bencilamino-ciclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-bencilamino-benzoil)-HPI,
2- $\overline{3}$ -(2-hidroxibencil)-aminociclopentil-carbonil $\overline{7}$ -HPI,
15 2- $\overline{4}$ -(2-hidroxibencil)-aminociclohexil-carbonil $\overline{7}$ -HPI,
2- $\overline{3}$ -(2-hidroxibencil)-aminobenzoil $\overline{7}$ -HPI,
2- $\overline{4}$ -(2-hidroxibencil)-aminobenzoil $\overline{7}$ -HPI, p.f. 201 - 202°,
2- $\overline{3}$ -(2-hidroxi-3-metoxibencil)-aminociclopentil-carbo-
nil $\overline{7}$ -HPI,
20 2- $\overline{4}$ -(2-hidroxi-3-metoxibencil)-aminociclohexil-carbo-
nil $\overline{7}$ -HPI,
2- $\overline{3}$ -(2-hidroxi-3-metoxibencil)-aminobenzoil $\overline{7}$ -HPI,
2- $\overline{4}$ -(2-hidroxi-3-metoxibencil)-aminobenzoil $\overline{7}$ -HPI,
2-(3-carboximetil-aminociclopentil-carbonil)-HPI,
25 2-(4-carboximetil-aminociclohexil-carbonil)-HPI,
2-(3-carboximetil-aminobenzoil)-HPI,
2-(4-carboximetil-aminobenzoil)-HPI.

En lugar de con platino la hidrogenación se puo-
de realizar también con níquel Raney; se emplea aquí dioxano

como disolvente y se trabaja a 45° y 1 - 5 atmósferas.

Ejemplo 43

Análogo al ejemplo 38 se obtiene de 2-(4-bencilidenaminobenzoil)-HPI. por hidrogenación en paladio, el
5 2-(4-aminobenzoil)-HPI del p.f. 212 - 213°.

Ejemplo 44

En una solución de 1,38 g de ácido salicílico en 15 cc de lejía sódica 2-n se vierte a 5-10° una solución diazónica obtenida de 3,21 g de 2-(4-aminobenzoil)-HPI, 5
10 cc de ácido clorhídrico 6-n, 0,7 g de nitrito sódico y 4 cc de agua, teniéndose cuidado de que la solución se mantenga alcalina. Después de media hora se precipita el producto obtenido con ácido clorhídrico, se separa por filtración, se lava con agua y poco etanol y se seca. Se obtiene el 2-4-
15 (3-carboxi-4-hidroxi-fenilazo)-benzoil)-HPI como polvo amarillo naranja; p.f. 241 - 244°.

En forma análoga se obtienen con anisol y dimetilaminilina:

2-(4-p-metoxifenilazo-benzoil)-HPI,

20 2-(4-p-dimetilaminofenilazo-benzoil)-HPI.

Ejemplo 45

300 cc de una solución 3,7-n de bisulfito sódico se calientan con 49 g de aldehído cinamónico durante media hora a 90°, se agregan 111,7 g de 2-(4-aminobenzoil)-HPI en
25 1 litro de dioxano y la mezcla se calienta durante 12 horas a 90°. Después de enfriar se extrae con cloroformo; la fase acuosa se concentra y el producto se precipita mediante adi-

ción de etanol. Se obtiene la sal disódica del 2-(4-(1,3-disulfo-3-fenilpropilamino)-benzoil)-HPI; p.f. 221 - 222° (descomposición).

Ejemplo 46

5 Análogo al ejemplo 24 se prepara de 2-(4-amino-benzoil)-HPI y ioduro alílico el 2-(4-alilaminobenzoil)-HPI.

En forma análoga se obtienen:

2-(3-alilaminociclopentil-carbonil)-HPI,

2-(4-alilaminociclohexil-carbonil)-HPI,

10 2-(3-alilaminobenzoil)-HPI.

Ejemplo 47

Análogo al ejemplo 5 se obtiene de los correspondientes compuestos amino con anhídrido de ácido succínico, de ácido maléico o bien de ácido ftálico:

15 2-(4-succinilamino-benzoil)-HPI,

2-(4-maleincoilamino-benzoil)-HPI,

2-(4-ftaloilamino-benzoil)-HPI,

2-(1-succinil-piperidil-4-carbonil)-HPI,

2-(1-maleincoil-piperidil-4-carbonil)-HPI,

20 2-(1-ftaloil-piperidil-4-carbonil)-HPI.

Ejemplo 48

25 4,8 g de 2-(3-ciclohexenil-1-carbonil)-HPI y 4 g de tetróxido de osmio se agitan en 60 cc de piridina durante la noche a 20°, se agrega entonces una solución de 7 g de bisulfito sódico en 110 cc de agua y 85 cc de piridina, se agita durante 30 minutos y se extrae con cloruro metilénico. Después de secar y evaporar se obtiene el 2-(3,4-cis-dihidro-

ciclohexil-1-carbonil)-FI, hidrato, p.f. 100 - 102°.

Ejemplo 49

5 3,1 g de 2-(3-ciclohexenil-1-carbonil)-HPI se hidrogenan en 300 mg de óxido de platino en 100 cc de metanol a 20° y presión normal hasta terminar, se filtra, se evapora y se obtiene el 2-ciclohexilcarbonil-HPI, p.f. 136 - 138°.

Ejemplo 50

10 Una solución de 3,3 g de 2-(tetrahidrotiopiran-4-carbonil)-HPI y 1,05 cc de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % se dejan reposar en 20 cc de ácido acético durante la noche a 20°, se evapora, se elabora con cloroformo y agua y se obtiene el 2-(tetrahidropiran-4-carbonil)-HPI-S-óxido como mezcla de isómeros, p.f. 175 - 180°.

15 Ejemplo 51

3,3 g de 2-(tetrahidrotiopiran-4-carbonil)-HPI y 2,5 cc de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % se calientan en 25 cc de ácido acético durante 2 horas a 60°, se evapora, se elabora con cloroformo y agua y se obtiene el 2-(tetrahidrotiopiran-4-carbonil)-HPI-S,S-dióxido, p.f. 253 - 255° (en etanol).

20

Ejemplo 52

A una solución de 4,9 g de 2-(4-oxociclohexil-carbonil)-HPI en 50 cc de THF absoluto se agregan bajo nitrógeno, a -70°, lentamente 35 cc de una solución 0,5 molar de tri-sec.butilborohidruro sódico en THF. Después de 3 horas

25

5 se mezcla con 50 cc de agua, se deja subir a temperatura ambiente, se acidifica con HCl y se extrae con cloroformo. El extracto cloroformico se purifica cromatograficamente (gel de silice/cloroformo). Se obtiene el cis-2-(4-hidroxiciclohexil-carbonil)-HPI puro del p.f. 162 - 163° (en isopropanol/di-etiléter).

10 Las sustancias activas de fórmula 1 se pueden elaborar a preparados farmacéuticos según los métodos conocidos por la literatura, tal como indican los ejemplos siguientes:

Ejemplo A: Tabletás para combatir los cestodos (adultos)

15 a) Tabletás con 500 mg de 2-ciclohexilcarbonil-HPI como sustancia activa se preparan por elaboración de una mezcla pulverulenta que se compone de 5 kg de 2-ciclohexilcarbonil-HPI, 3 kg de lactosa, 1,8 kg de fécula de trigo y 0,2 kg de estearato de magnesio.

b) La misma mezcla se puede emplear para preparar tabletás que contienen 50, 250 y 1000 mg de 2-ciclohexilcarbonil-HPI.

20 Las tabletás que contienen 250 y 500 mg de 2-ciclohexilcarbonil-HPI como sustancia activa se emplean preferentemente para fines en la medicina humana; todas las tabletás indicadas se pueden emplear para fines en la medicina veterinaria.

Ejemplo B: Tabletás para combatir preferentemente cisticercos de cestodos o bien schistosomas.

25

a) Tabletás efervescentes

Cada tableta contiene:

2-ciclohexilcarbonil-HPI	1000 mg
Acido cítrico	800 mg

Carbonato sódico	900 mg
Sacarina	5 mg
Sacarosa	ad 4000 mg

b) Tableta masticable de azucar

5

Cada tableta contiene:

2-ciclohexilcarbonil-HPI	2000 mg
Celulosa	80 mg
Sal sódica de celulosa carboximetilica	40 mg
Colorante y aromatizante	arbitrariamente

10

Sacarosa	ad 4000 mg
----------	------------

Ejemplo C: Grageas para combatir los cestodos en la medicina humana

El núcleo de la gragea contiene:

15

2-ciclohexilcarbonil-HPI	250 mg
Lactosa	150 mg
Fécula de maiz	90 mg
Estearato de magnesio	10 mg

20

La cobertura de la gragea se compone de: talco, sacarosa, dióxido de titanio, carbonato de calcio, polivinilpirrolidona, celulosa metilica, glicerina, óxido de magnesio, laca.

Esta formulación se puede emplear también para grageas que contienen 500 mg de 2-ciclohexilcarbonil-HPI como sustancia activa.

25

Ejemplo D: Zumo para combatir los cestodos (medicina humana)

El zumo se prepara mediante la suspensión de:

2-ciclohexilcarbonil-HPI	3,5 kg
--------------------------	--------

	Agua destilada	2 litros
	Tampón	0,1 litros
	Glicerina	3 kg
	Sorbita	3 kg
5	Sacarosa	53 kg
	Mezcla de 60 % de p-hidroxibenzoato de metilo y 40 % de p-hidroxibenzoato de propilo	0,1 kg
	Etanol	12 litros

10 La mezcla se mezcla con colorante y aromatizante y con agua destilada se completa a 100 litros.

Ejemplo E: Cápsulas para combatir los cestodos y schistosomas en la medicina humana y veterinaria

15 Cápsulas de un tamaño correspondiente se llenan con una mezcla de:

	2-ciclohexilcarbonil-HPI	5000 mg
	Talco	250 mg
	Estearato de magnesio	150 mg

20 En forma correspondiente se preparan cápsulas conteniendo 1000 mg y 10.000 mg. de 2-ciclohexilcarbonil-HPI.

Ejemplo F: Líquido inyectable para fines en la medicina humana y medicina veterinaria

25 Para la administración subcutánea en suspensión oleaginosa ó acuosa se llenan ampollas de 15 mg con una solución de 500 mg de 2-ciclohexilcarbonil-HPI en 6 cc de agua y 4 cc de propilenglicol bajo adición de un facilitador de la disolución. Las ampollas se esterilizan bajo calor o se dotan de un agente de conservación.

En forma correspondiente se preparan ampollas conteniendo 100 mg de 2-ciclohexilcarbonil-HPI (para animales pequeños) y 1000 mg de 2-ciclohexilcarbonil-HPI (para animales grandes).

5 Ejemplo G: Pellets

De partes iguales en peso de 2-ciclohexilcarbonil-HPI y lactosa se prepara una mezcla pulverulenta que junto con sal sódica de celulosa carboximetilica se elabora en la forma usual a un granulado uniforme con un diámetro de gránulo medio de 1,5 mm.

Ejemplo H: Mezcla previa para la medicina veterinaria, adecuada para ser mezclada con un pienso como excipiente para dar un pienso medicinal

15 a) Mezcla previa al 25 % (preferentemente para animales más grandes)

25 kg de 2-ciclohexilcarbonil-HPI se mezclan con 75 kg de salvado fino (harina secundaria del trigo) y/o lactosa.

b) Mezcla previa al 5 % (preferentemente para animales más pequeños)

20 5 kg de 2-ciclohexilcarbonil-HPI se elaboran análogo a a).

c) Ejemplo de un empleo de la mezcla previa obtenida según a) para combatir las clases Moniezia en el intestino de las reses.

25 Para obtener un pienso medicinal adecuado se mezcla 1 kg de la mezcla previa obtenida según a) con 9 kg de un pienso usual. 400 g de este pienso medicinal, conteniendo 10.000 mg de 2-ciclohexilcarbonil-HPI se administran a una res adulta para combatir el ataque por Moniezia.

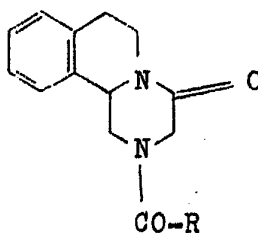
Análogo al ejemplo A a H se pueden emplear en lu-

gar de 2-ciclohexil carbamil-HPI también otras sustancias activas de fórmula 1 o sus sales fisiológicamente compatibles para la obtención de los preparados farmacéuticos.

N O T A

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
10 corresponde a una solicitud de patente presentada en la República Federal Alemana con fecha 17 de diciembre de 1.973, nº P 23 62 539; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se
15 solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 2-ACIL-4-OXO-PIRAZINO-ISOQUINOLINA, caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de derivados de 2-acil-4-oxo-pirazino-isoquinolina de fórmula general 1

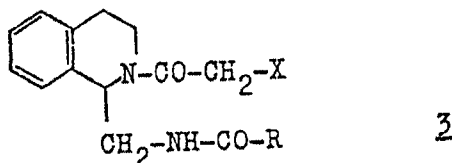


20 donde CO-R significa un resto acilo con hasta 26 átomos de carbono donde en caso de que R signifique un resto fenilo, este resto está sustituido, así como las sales fisiológicamente compatibles y las sales amónicas de estos compuestos, caracterizado por
25 que 4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino/2,1-g/isoquinolina se

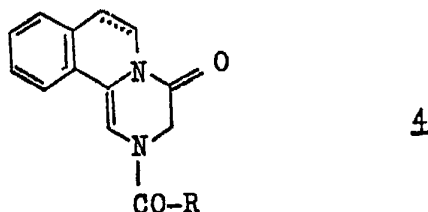
hace reaccionar con un compuesto de fórmula general 2



donde R tiene el significado indicado en la fórmula 1, ó un derivado funcional del mismo, o porque un compuesto de fórmula general 3



donde R tiene el significado indicado en la fórmula 1 y X significa F, Cl, Br, I, metilsulfoniloxi ó arilsulfoniloxi, con 6 a 10 átomos de carbono, preferentemente p-toluenosulfoniloxi, se cicliza en presencia de agentes ciclizadores bajo condiciones disociadoras de HX, ó porque un compuesto de fórmula general 4



donde R tiene el significado indicado en la fórmula 1 y en donde la línea de trazos interrumpidos significa que en la posición 6,7 se puede encontrar un enlace doble, se trata con un agente de reducción y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula general 1 un resto R se transforma en otro resto R, y/o porque un compuesto racémico 1 se disocia en sus antípodas ópticos y/o porque una base de fórmula 1 obtenida se transforma en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles o sales amónicas custer-

narias o porque una base de fórmula general 1 se libera de sus sales de adición de ácido.

5 2. Procedimiento para la obtención de derivados de 2-scil-4-oxo-pirazino-isoquinolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 97 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 AGO. 1976

MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

GÓMEZ ACEBO Y MUDEY

Ap. Firmados L. Gascó Fernández

