

331 825

PATENTE DE INVENCION

Case 5784/1+2.



Memoria Descriptiva

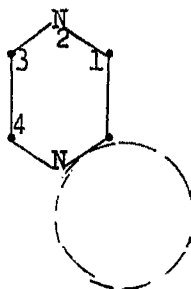
sobre:

"Procedimiento para la obtencion de tetra
hidro-aza-cicloalcano/1,2-a/piracinas."

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, resi-
dente en: BASEL, Suiza.

=====

El objeto de la invención es la prepara-
ción de tetrahidro-aza-cicloalcano/1,2-a/piracinas
con el esqueleto de anillo de fórmula:



que en la posición 1 muestran un radical oxo, en la



posición 3 un átomo de hidrógeno y un resto arilo y en la posición 4 hidrógeno, restos de arilo, arilalquilo inferior y/o restos de alquilo inferior.

- En los nuevos compuestos son los restos arílicos en la posición 3 y 4 ante todo restos aromáticos de dos núcleos como máximo, especialmente restos de fenilo, que en posición arbitraria pueden mostrar uno, dos o varios sustituyentes, tales como restos de alquilo inferior ó alcoxi inferior, preferentemente con un máximo de 4 átomos de carbono, tales como restos de etilo, etoxi, propilo, propoxi, butilo, butoxi, ante todo, sin embargo, restos de metilo y metoxi, átomos de halógeno, tales como fluor, cloro, bromo ó el pseudohalógeno trifluormetilo, radicales metilendioxi, hidroxilo, nitro o amino, tales como los radicales libres o mono- ó dialquilo inferior-amino o los radicales scilamino, por ejemplo, los radicales alcancil inferior-amino, tales como los radicales acetilamino ó propionilamino, o los radicales benzilamino.
5. En los nuevos compuestos son los restos arílicos en la posición 3 y 4 ante todo restos aromáticos de dos núcleos como máximo, especialmente restos de fenilo, que en posición arbitraria pueden mostrar uno, dos o varios sustituyentes, tales como restos de alquilo inferior ó alcoxi inferior, preferentemente con un máximo de 4 átomos de carbono, tales como restos de etilo, etoxi, propilo, propoxi, butilo, butoxi, ante todo, sin embargo, restos de metilo y metoxi, átomos de halógeno, tales como fluor, cloro, bromo ó el pseudohalógeno trifluormetilo, radicales metilendioxi, hidroxilo, nitro o amino, tales como los radicales libres o mono- ó dialquilo inferior-amino o los radicales scilamino, por ejemplo, los radicales alcancil inferior-amino, tales como los radicales acetilamino ó propionilamino, o los radicales benzilamino.
10. En los nuevos compuestos son los restos arílicos en la posición 3 y 4 ante todo restos aromáticos de dos núcleos como máximo, especialmente restos de fenilo, que en posición arbitraria pueden mostrar uno, dos o varios sustituyentes, tales como restos de alquilo inferior ó alcoxi inferior, preferentemente con un máximo de 4 átomos de carbono, tales como restos de etilo, etoxi, propilo, propoxi, butilo, butoxi, ante todo, sin embargo, restos de metilo y metoxi, átomos de halógeno, tales como fluor, cloro, bromo ó el pseudohalógeno trifluormetilo, radicales metilendioxi, hidroxilo, nitro o amino, tales como los radicales libres o mono- ó dialquilo inferior-amino o los radicales scilamino, por ejemplo, los radicales alcancil inferior-amino, tales como los radicales acetilamino ó propionilamino, o los radicales benzilamino.
15. En los nuevos compuestos son los restos arílicos en la posición 3 y 4 ante todo restos aromáticos de dos núcleos como máximo, especialmente restos de fenilo, que en posición arbitraria pueden mostrar uno, dos o varios sustituyentes, tales como restos de alquilo inferior ó alcoxi inferior, preferentemente con un máximo de 4 átomos de carbono, tales como restos de etilo, etoxi, propilo, propoxi, butilo, butoxi, ante todo, sin embargo, restos de metilo y metoxi, átomos de halógeno, tales como fluor, cloro, bromo ó el pseudohalógeno trifluormetilo, radicales metilendioxi, hidroxilo, nitro o amino, tales como los radicales libres o mono- ó dialquilo inferior-amino o los radicales scilamino, por ejemplo, los radicales alcancil inferior-amino, tales como los radicales acetilamino ó propionilamino, o los radicales benzilamino.
20. Los restos de alquilo inferior es la posición 4 son preferentemente asimismo aquellos con máximo 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.butilo o isobutilo, mientras que en los restos arilalquilo inferior los restos de arilo, especialmente los arriba mencionados, están ante todo enlazados a través de un resto alquilénico con 1-3 átomos de carbono, tal como metileno, 1,2-etileno, 1,3- 1,2- ó 2,3-propileno.
25. Los restos de alquilo inferior es la posición 4 son preferentemente asimismo aquellos con máximo 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.butilo o isobutilo, mientras que en los restos arilalquilo inferior los restos de arilo, especialmente los arriba mencionados, están ante todo enlazados a través de un resto alquilénico con 1-3 átomos de carbono, tal como metileno, 1,2-etileno, 1,3- 1,2- ó 2,3-propileno.
30. Los nuevos compuestos pueden llevar además ulteriores sustituyentes, así por ejemplo en la parte



- del cicloalcano uno o varios restos de alquilo inferior, por ejemplo, los arriba indicados, especialmente metilo, pero también radicales carbamilo. Además también puede llevar un sustituyente el átomo de nitrógeno en la posición 2. Aquí entra en consideración ante todo un resto hidrocarburo alifático inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, por radicales hidroxilo ó radicales amino libres o sustituidos, ante todo con máximo 4 átomos de carbono, por ejemplo, un resto correspondiente de alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo ó alquenilo, tal como un resto metilo, hidroximetilo, aminometilo, etilo, hidroxietilo, aminoetilo, ó un resto correspondiente de propilo o butilo, ó un resto alilo o metalilo, o un resto cicloalquilo, por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo, ó un resto aril-alquilo inferior, por ejemplo, como arriba indicado, especialmente un resto bencilo, 1-fenil-etilo ó 2-fenil-etilo.
- 5.
- 10.
- 15.

- Radicales amino sustituidos son por ejemplo, los radicales amino monosustituidos, en primer lugar, sin embargo disustituidos, entrando en consideración como sustituyentes, ante todo, los restos alquilo, alquenilo, alquileno, cicloalquilo, oxa- ó aza-alquileno. Son de mencionar, por ejemplo, los radicales dialquilo inferior-amino, tales como los radicales dimetilamino, dietilamino ó dipropilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, hexa- ó hepta-metilenamino, piperacino, N-metil-piperacino ó N-hidroxietil-piperacino. El resto alquilo sustituido por un radical amino es especialmente un resto terc.amino-metilo, -etilo ó -propilo.
- 20.
- 25.

30. En los nuevos compuestos posee el anillo de



- azaciccloalcano preferentemente 5-7 miembros de anillo, de manera que son las 1-oxo-3-aryl-octahidro-pirroló $\overline{[1,2-a]}$ piperacinas ó las 1-oxo-3-aryl-tetrahidro-aza cicloheptano $\overline{[1,2-a]}$ piracinas, ante todo sin embargo
5. las 1-oxo-3-aryl-octahidro-pirido $\overline{[1,2-a]}$ piracinas.

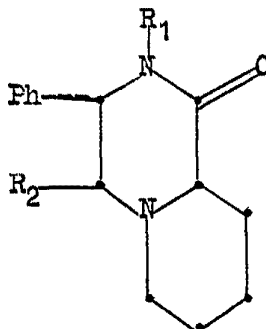
Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran, además de una inhibición de la transmisión polisináptica de los reflejos, especialmente un efecto anticonvulsivo, tal y como se demuestra en el ensayo con animales, por ej. en los ratones. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como sedantes, antiepilépticos y relajantes de los músculos.

10.

Los nuevos compuestos son asimismo valiosos productos intermedios para la preparación de ulteriores productos farmacológicamente utilizables.

15.

Especialmente valiosos, con respecto a su efecto anticonvulsivo, son los compuestos de fórmula:



en la cual Ph significa un resto de fenilo sin sustituir ó sustituido una, dos o varias veces por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno, por ejemplo como más arriba explicado con más detalle, y R₁ y R₂

30. restos de alquilo inferior, por ejemplo, los arriba



mencionados, especialmente metilo, pero ante todo hidrógeno.

- De este grupo se destaca especialmente la 1-oxo-3-fenil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina que, por ejemplo en forma de su hidrocioruro, aplicado en los ratones subcutáneamente y oralmente en dosis de 30 hasta 60 mg/kg, muestra un claro efecto anti-estricónico, anti-nicotínico, anti-cardiazólico y anti-picrotoxínico y en administración subcutánea en dosis de 100 mg/kg, ó bien en administración oral de 300 mg/kg, produce un destacado efecto inhibidor de los espasmos después del shock eléctrico.
- 5.
- 10.

- Se ha descubierto que los nuevos compuestos se pueden obtener si en las 1-oxo-3-aril-hidro-azacicloalcano[1,2-a]piracinas, que en la posición 4 muestran hidrógeno, restos de arilo, aril-alquilo inferior y/o alquilo inferior, y en los cuales el sistema de anillo heterocíclico muestra por lo menos un doble enlace de anillo, partiendo del átomo de carbono 3, el sistema de anillo heterocíclico se hidrogena totalmente ó los 1-(β -aril- β - α -Y- α -Y'-etil)-2-(CO-Z)-azacicloalcanos, en los cuales Y ó Y' significan átomos de hidrógeno, restos de arilo, alquilo inferior ó aril-alquilo inferior y X y Z son restos que bajo desarrollo de un puente amínico, bajo cierre del anillo, reaccionan entre sí al anillo tetrahidropiracínico, se condensan intramolecularmente, y, si se desea, los compuestos obtenidos N-insustituídos en la posición 2 se N-sustituyen.
- 15.
- 20.
- 25.

30. Estas reacciones se efectúan en la forma usual.



- Convenientemente se parte para la hidrogenación de compuestos en los cuales el doble enlace del átomo de carbono en 3 es el único doble enlace del anillo. Pero también se pueden emplear aquellos materiales de partida que en el átomo de nitrógeno del anillo azacicloalcano muestran un doble enlace de anillo y por lo tanto son compuestos amónicos cuaternarios, y que, además, en el anillo azacicloalcano pueden poseer ulteriores enlaces dobles, por ejemplo, aquellos en los cuales el anillo azacicloalcano es un anillo piridínico cuaternario. Como medio de reducción se emplea por ejemplo, hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación de metal del 8º grupo del sistema periódico, tal como de un catalizador de platino, paladio ó níquel, ó hidrógeno nascente, por ejemplo, el hidrógeno producido por la reacción de un ácido, tal como el ácido acético ó el ácido perclórico sobre cinc.
5. Para la condensación intramolecular se parte convenientemente de materiales de partida en los cuales uno de los restos X y Z es un radical amino como máximo monosustituído y el otro un radical hidroxí libre ó modificado, capaz de reacción.
10. Un radical hidroxí X modificado, capaz de reacción, es ante todo un radical hidroxí esterificado, capaz de reacción. Un radical hidroxí esterificado, capaz de reacción es aquí por ejemplo, un radical hidroxí esterificado con un ácido inorgánico fuerte ó un ácido sulfónico orgánico, tal como con un hidrácido de
- 15.
- 20
- 25.
- 30.



halógeno, por ejemplo, el ácido clorhídrico, bromhídrico ó yodhídrico o un ácido aril- ó alcanosulfónico, por ejemplo, el ácido toluenosulfónico.

5. Como radical hidroxil Z modificado, capaz de reacción, entra aquel en consideración que complete el radical carbonilo a un radical carboxilo modificado, capaz de reacción. Tales son por ejemplo, los radicales de éster del ácido carboxílico, tales como los radicales carbalcoxi, haluro del ácido carboxílico, tales como radicales clorocarbonilo, amida del ácido carboxílico tales como los radicales carbamilo N-mono ó N-insustituídos o los radicales anhídrido del ácido carboxílico.

10. La condensación de X y Z se efectúa en la forma usual empleando en caso dado un agente de condensación adecuado.

15. Los compuestos obtenidos, que en la posición 2 muestran aún un átomo de hidrógeno, se pueden N-sustituir en la forma usual, por ejemplo, para la preparación de compuestos en los cuales el sustituyente en la posición 2 no muestra heteroátomos ó en los cuales los heteroátomos, en caso dado existentes en el sustituyente en la posición 2, están separados del átomo de nitrógeno, del anillo por 2 átomos de carbono como mínimo, mediante reacción con ésteres capaces de reacción de alcoholes, especialmente aquellos de fórmula R_3-OH , en la cual R_3 significa un resto hidrocarburo alifático inferior, un resto cicloalquilo ó un resto aril-alquilo inferior. Esteres capaces de reacción son aquí aquellos con ácidos inorgánicos fuer
- 20.
- 25.
- 30.



- tes ó ácidos sulfónicos orgánicos, ante todo con hidrácidos de halógeno, por ejemplo, el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o el ácido sulfúrico, o los ácidos aril- ó alcanosulfónicos, ante todo los ácidos fenilsulfónicos, tal como el ácido toluenosulfónico.
5. Aquí se parte ventajosamente de una sal metálica ó alcalina de la tetrahidro-azacicloalcano [1,2-~~2~~]piracina, o se trabaja en presencia de un agente de condensación básico, especialmente de un agente de condensación formador de una sal metálica, tal como de una amida, hidruro, un compuesto hidrocarburo, un hidróxido, alcoholato o carbonato de un metal alcalino. Los compuestos en los cuales el resto en la posición 2 es un radical hidroxilo o un resto metilo que lleva un radical amino libre o sustituido, especialmente un resto hidroximetil-, ó sec.- ó terco- aminometilo, se obtienen mediante reacción con formaldehído, en caso dado en presencia de amoniaco ó aminas.
10. 15.

- La introducción del radical hidroximetilic se efectúa mediante simple reacción con formaldehído, en caso dado en forma de un donador de formaldehído, tal como trioximetileno ó paraformaldehído, ventajosamente en presencia de un agente de condensación básico, tal como un hidróxido ó carbonato alcalino o aminas terciarias ó hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como trietilamina o hidróxido benciltrimetilamónico.
20. 25.

- La introducción del radical aminometílico se efectúa convenientemente según la reacción de Mannich, por ejemplo, con formaldehído bajo empleo de una sal del amoniaco ó del amina. El formaldehído se puede em
- 30.



plear también aquí en forma de un donador, tal como trioximetileno ó paraformaldehído, en caso dado en presencia de un ácido.

- Las reacciones mencionadas se realizan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de condensación y/o catalizadores, a temperatura más baja, normal o más elevada, a presión normal o más elevada y/o bajo una atmósfera de gas inerte.
- 5.
10. En el procedimiento de arriba se pueden formar también "in situ" los materiales de partida. Así es posible, por ejemplo, partir de las lactonas de los ácidos 1-(β -aril- β -oxi- α -Y- α -Y'-etil)-azacicloalcan-2-carboxílicos y hacer reaccionar éstos con amoniaco ó una amina que muestra por lo menos 2 átomos de hidrógeno, teniendo Y ó Y' el significado indicado más arriba.
- 15.
20. En los compuestos obtenidos pueden modificarse los sustituyentes dentro de la definición de los productos finales indicada. Así se pueden disociar los radicales alcoxifenilo en la forma usual, por ejemplo, con hidrocioruro de piridina o cloruro de aluminio en piridina a los radicales oxifenilo.
25. Además, en los compuestos obtenidos, se puede nitrar en el resto arilo en la posición 3. La nitración se efectúa en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado ó con el anhídrido mixto de ácido nítrico y un ácido carboxílico, tal como el ácido acético.
- 30.



Los compuestos de 2-(nitroaril) obtenidos se pueden reducir, en la forma usual, a compuestos de 3-(aminoaril), por ejemplo, con hierro y ácido clorhídrico o mediante hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, un catalizador de platino, níquel ó paladio, tal como óxido de platino, níquel. Raney ó carbón de paladio.

Los compuestos de 3-(aminoarilo) obtenidos se pueden acilar en la forma usual, por ejemplo alcanoilizar ó benzoilizar. La acilación se efectúa por ej., mediante reacción con un ácido carboxílico, preferentemente en forma de sus derivados funcionales capaces de reacción.

Derivados de ácido funcionales, capaces de reacción, son por ejemplo, los haluros de ácido, tal como los cloruros, ésteres, especialmente los ésteres con alcoholes inferiores, tales como metanol ó etanol, ó el éster cianmetílico, los anhídridos puros o mixtos, por ejemplo, los anhídridos mixtos con carbonato de monoalquilo, tal como el carbonato de monoetilo ó de iso butilo.

La reacción se efectúa en la forma usual, preferentemente en presencia de agentes aceptores de ácidos, tales como bases orgánicas o inorgánicas.

Según las condiciones del procedimiento, y los materiales de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida dentro de la invención, de su sales. Las sales de los productos finales se pueden transformar en



formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o en las cuales los componentes de reacción se presentan en forma de sus sales.

5. Los nuevos compuestos se pueden, ya que poseen por lo menos 2 átomos de carbono asimétricos, presentar como mezclas de racematos, racematos puros ó como antipodas ópticos.

10. Las mezclas de racematos se pueden separar debido a su diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida, en racematos puros estereoisómeros (diestereoisómeros), por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

15. Los productos finales racémicos se pueden asimismo descomponer en los antipodas ópticos, según métodos conocidos, por ejemplo como sigue: Las bases racémicas, disueltas en un disolvente inerte adecuado, se hacen reaccionar con un ácido ópticamente activo y las sales obtenidas se separan, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diestereoisómeros, de los cuales se pueden liberar los antipodas de las nuevas bases mediante reacción con medios alcalinos.

20. Acisos ópticamente activos, especialmente usuales, son las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido can

25. 30.



forsulfónico ó ácido quínico.

5. Las formas ópticamente activas de los compuestos arriba mencionados se pueden obtener también con ayuda de métodos bioquímicos. La separación se puede efectuar por ejemplo también recristalizando el racemato puro obtenido de un disolvente ópticamente activo. Preferentemente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

10. Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que conducen a los compuestos preferentes arriba mencionados.

15. Las tetrahidro-azacicloalcano $\overline{1,2-\alpha}$ piracinas empleadas como materiales de partida, que en la posición 1 muestran un radical oxo, en la posición 3 un resto arilo y en la posición 4 hidrógeno, restos de arilo, aril-alquilo inferior y/o alquilo inferior, y que poseen un doble enlace de anillo partiendo del átomo de carbono 3, son nuevas y forman asimismo un objeto de la presente invención. Se ha descubierto que se pueden obtener si, en forma en sí conocida, los ésteres capaces de reacción de los 2-aril-2-oxo-1-Y-1-Y'-etanoles, en la cual Y ó Y' tienen el significado arriba indicado, se condensan con amidas del ácido azacicloalcan-2-carboxílico que muestran en el átomo de nitrógeno del amida por lo menos 1 átomo de hidrógeno, si se desea en presencia de agentes de condensación básicos ó con un exceso en amida del ácido azacicloalcan-2-carboxílico y, en caso dado, las amidas del ácido 1-(2-aril-2-oxo-1-Y-1-Y'-etil)-azaciclo

20.

25.

30.



- alcan-2-carboxílico obtenidas se ciclizan intramolecularmente, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos ó bases y/o de las 3-aril-3-oxi-4-Y-4-Y'-tetrahidro-azacicloalcano/1,2-a/piracinas se disocia agua,
5. por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos ó bases.

Los demás materiales de partida se obtienen, siempre que sean nuevos, según métodos en sí conocidos.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o, en caso dado, en forma de sus sales, en mezcla con un excipiente sólido ó líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles propilénicos, vaselina colestestina ú otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones.
- 10.
- 15.
- 20.

25. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, o adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación ó emulsión, agentes facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones.
30. Asimismo pueden contener otras substancias terapéuti-



camente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

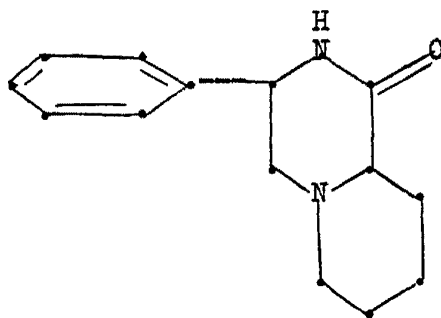
5.

EJEMPLO 1.

8,25 g de 1-oxo-3-fenil-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina se disuelven, en caliente, en una mezcla de 200 ml de etano y 200 ml de éster acético. La solución mantenida a 50° se hidrogena en presencia de 500 mg de carbón de paladio (10 %) hasta consumir 875 ml de hidrógeno (duración 8 $\frac{1}{2}$ horas). Se separa del catalizador por filtración, se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en éster acético-éter de petróleo, con lo que se obtiene la 1-oxo-3-fenil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina de fórmula:

10.

15.



25.

en forma de cristales incoloros del p.f. 146-148°. El hidrocioruro preparado en la forma usual funde a 251-254° (descomposición).

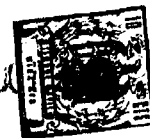
La 1-oxo-3-fenil-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina, empleada en este ejemplo como material de partida, se puede preparar de la manera

30.



siguiente:

5. Una suspensión de 76,8 g de 2-carbamilpiperidina y 59,7 g de *W*-bromo-acetofenona en 1500 ml de benceno se hierve bajo agitación durante 2 horas bajo reflujo. Se enfría entonces a temperatura ambiente y se separa por filtración. La parte sólida se frota con agua, se separa por filtración y se lava con agua. Recristalizado en etanol-éter de petróleo se obtiene la 1-fenacil-2-carbamilpiperidina del p.f. 165-168°.
10. La solución toluénica filtrada se extrae con solución 1N de ácido clorhídrico, el extracto se pone alcalino con bicarbonato sódico y nuevamente se agita con cloruro metilénico. El residuo cloruro metilénico dá, después de recristalizar en éster acético, la 1-oxo-3-hidroxi-3-fenil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina del p.f. 141-143°.
15. Una suspensión de 39 g de 1-fenacil-2-carbamil-piperidina y 3,9 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 1500 ml de tolueno se hierve al reflujo en un matraz redondo provisto de un separador de agua y un refrigerador de reflujo, durante 3 horas. Después se evapora en vacío, el residuo se disuelve en etanol, se agrega algo de agua y bicarbonato sódico, se trata con carbón animal y se separa en caliente por filtración. El filtrado se mezcla con agua hasta que justamente deje de presentarse enturbiamiento. Al enfriar se separan aguas marrón-amarillentas que se recristalizan en éster acético-éter de petróleo. Se obtiene así la 1-oxo-3-fenil-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina del p.f. 176-180°
- 20.
- 25.
- 30.

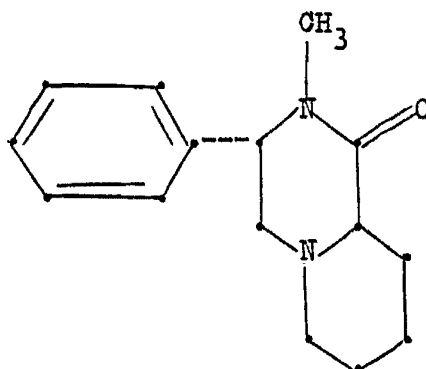


El mismo producto se obtiene sí, en lugar de la 1-fenacil-2-carbamil-piperidina, la 1-oxo-3-hidroxi-3-fenil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina se trata con ácido p-toluenosulfónico en tolueno.

5. Por otra parte, se puede obtener también la 1-oxo-3-fenil-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina si una solución, tanto de la 1-oxo-3-hidroxi-3-fenil-cota-hidropirido[1,2-a]piracina como de la 1-fenacil-2-carbamil-piperidina ó una mezola de ambos productos, se calienta en ácido acético 2N brevemente hasta hervir y los cristales precipitados se separan después de enfriar mediante filtración.

EJEMPLO 2.

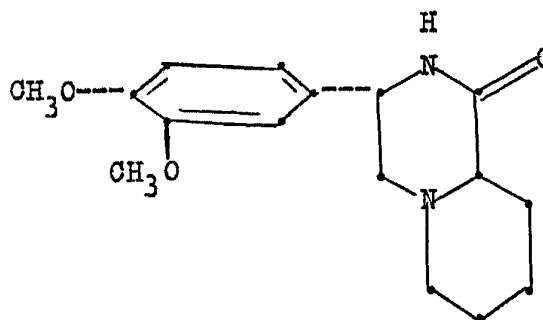
15. En una suspensión de 3,85 g de hidruro sódico (50 %) en 250 ml de dioxano abs. se introducen 9,1 g de 1-oxo-3-fenil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina y se hierve durante 5 horas agitando y bajo reflujo. Después se mezcla gota a gota con una solución de 10 g de sulfato dimetílico en 20 ml de dioxano y
20. se sigue calentando durante 16 horas. Entonces se evapora en vacío, el residuo se recoge en éster acético, se lava con bicarbonato sódico y se extrae con solución 2N de ácido clorhídrico. La capa acuosa clorhídrica se pone alcalina con amoniaco y se extrae con éster acético.
25. El extracto se evapora y el residuo se recristaliza en éster de petróleo, con lo cual se obtiene la 1-oxo-2-metil-3-fenil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina de fórmula:



10. en forma de cristales incoloros del p.f. 84-86°. El hidrocioruro obtenido en la forma usual funde a 212-213° (descomposición).

EJEMPLO 3.

15. 20 g de 1-oxo-3-(3', 4'-dimetoxi-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina se disuelven, en caliente, en una mezcla de 600 ml de etanol y 100 ml de éster acético y en presencia de 1 g de carbón de paladio (10 %) se hidrogena a 50° hasta consumir la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa de catalizador por filtración, se evapora en vacío y se obtiene como residuo un aceite que, mezclando con ácido clorhídrico etanólico, se transforma en el hidrocioruro de la 1-oxo-3-(3', 4'-dimetoxi)-octahidro-pirido[1,2-a]piracina de fórmula:



30. (P. F. 216-217°).

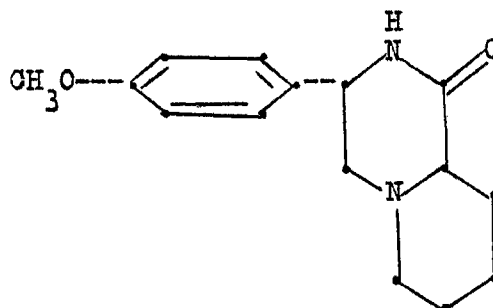


La 1-oxo-3-(3', 4'-dimetoxi-fenil)-6,7,8, 9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina empleada en este ejemplo se puede obtener de la manera siguiente:

- A una suspensión de 26,5 g de 2-carbamil-
5. -piperidina en 800 ml de benceno se agregan 25,9 g de ω -bromo-m,p-dimetoxi-acetofenona y, agitando y bajo reflujo, se calienta durante 3 horas. Se enfría, se mezcla con éter de petróleo y se separa por filtración. Los componentes sólidos se recogen en cloro-
10. formo, la solución se lava con solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo sólido (p.f. 170-172°) se hierve con 1000 ml de solución 0,5N de ácido acético, con lo cual primeramente se presenta solución y más tarde se precipi-
15. tan abundantes cristales. Se enfría, se separa por filtración y se cristaliza en etanol. La 1-oxo-3-(3', 4'-dimetoxifenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina funde a 151-152°.

EJEMPLO 4.

20. Una solución de 12 g de 1-oxo-3-(4'-metoxi-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina en 600 ml de etanol y 100 ml de éster acético se hidrogena, a 50°, en presencia de 0,5 g de carbón de paladio (10 %) hasta consumirse la cantidad teórica de
25. hidrógeno. Se separa por filtración del catalizador, se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en etanol, con lo cual se obtiene la 1-oxo-3-(4'-metoxifenil)-octahidro-pirido[1,2-a]piracina de fórmula:



en forma de cristales incoloros del p.f. 172-174°.

El hidrocloreuro funde a 223-225° (descomposición).

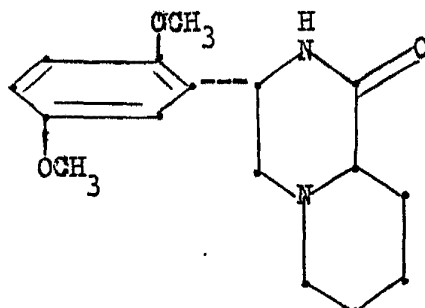
10. La 1-oxi-3-(4'-metoxi-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina empleada en este ejemplo se puede obtener según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para la obtención de la obtención de la 1-oxo-3-(3', 4'-dimetoxi-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina de ω -bromo-p-metoxi-acetofenona y 2-carbamilpiperidina en tolueno y funde, después de recristalizar en etanol, a 168-170°.
- 15.

EJEMPLO 5.

- Una solución de 20 g de 1-oxo-3-(2', 5'-dimetoxi-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina en 200 ml de etanol se hidrogena a 50° en presencia de 1,5 g de carbón de paladio (10 %) hasta consumir la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa por filtración del catalizador, se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en cloruro metilénico-éter de petróleo, con lo cual se obtiene la 1-oxo-3-(2', 5'-dimetoxi-fenil)-octahidro-pirido[1,2-a]piracina de
- 20.
- 25.



fórmula:



en forma de cristales incoloros del p.f. 180-182°
El hidrocioruro funde a 236-237° (descomposición).

10. La 1-oxo-3-(2', 5'-dimetoxi-fenil)-6,7,8,9, 10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina, empleada en este ejemplo, se puede obtener de la manera siguiente:

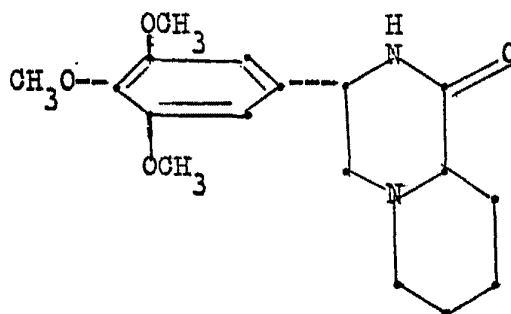
15. A una suspensión de 25,6 g de 2-carbamil-piperina en 500 ml de benceno se agregan 25,9 g de ω -bromo-2,5-dimetoxi-acetofenona y se hierve durante 3 horas bajo agitación y reflujo. Se evapora entonces en vacío, el residuo se recoge en cloroformo y agua. La capa cloroformica se lava con bicarbonato
20. sódico y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo aceitoso se mezcla con 500 ml de ácido acético 1N y se calienta durante 5 minutos hasta hervir. Se separa así un aceite. Este se recoge en cloroformo, se lava con bicarbonato sódico
25. y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar en vacío se hidrogena el aceite obtenido directamente como arriba indicado.

EJEMPLO 6.

30. Una solución de 15,5 g de 1-oxo-3-(3', 4', 5'-trimetoxi-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]



piracina en 500 ml de etanol y 300 ml de éster acético se hidrogena a 50° en presencia de 1 g de carbón de paladio (10 %) hasta consumir la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa por filtración del catalizador y después de evaporar se cristaliza el residuo de éster acético, con lo cual se obtiene la 1-oxo-3-(3', 4', 5'-trimetoxi-fenil)-octahidro-pirido[1,2-a]piracina de fórmula:



15. en forma de cristales incoloros del p.f. 179-181°. El hidrocloreuro preparado en la manera usual funde a 272-273° (descomposición).

La 1-oxo-3-(3',4',5'-trimetoxi-fenil)-6,7,8,9,10,11-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina empleada en este ejemplo se puede obtener como sigue:

20. A una suspensión de 13 g de 2-carbamil-piperidina en 500 ml de benceno se agregan 14,5 g de W-bromo-3,4,5-trimetoxi-acetofenona y, agitando, se hierve bajo reflujo durante 3 horas. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en cloroformo y agua, la capa clorofórmica se extrae con bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora.

25. El residuo aceitoso se calienta con 500 ml de ácido acético 1N durante 5 minutos hasta hervir. Los cristales precipitados se separan por filtración después

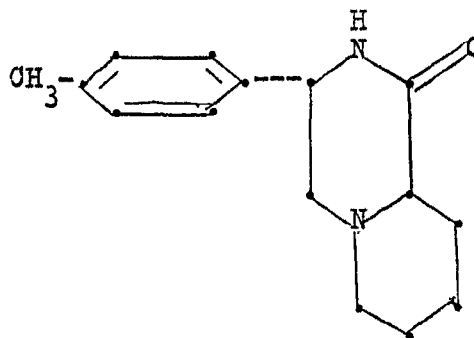
30.



de enfriar, se recristaliza en etanol-éster acético y representa la 1-oxo-3-(3',4',5'-trimetoxi-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro[1,2-a]piracina del p.f. 205-207°.

5. EJEMPLO 7.

16 g de 1-oxo-3-(p-metil-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina se disuelven en caliente en 250 ml de etanol y 250 ml de éster acético. La solución mantenida a 50° se hidrogena en presencia de 1 g de carbón de paladio (10 %) hasta consumir 1450 ml de hidrógeno (Duración 4 horas). Se separa por filtración del catalizador, se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en éster acético-éter de petróleo, con lo cual se obtiene la 1-oxo-3-(p-metil-fenil)-octahidro-pirido[1,2-a]piracina de fórmula:



en forma de cristales incoloros del p.f. 156-158°.

25. El hidrocioruro preparado en la forma usual funde a 224-226° (descomposición).

La 1-oxo-3-(p-metil-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina empleada como material de partida se puede preparar de la manera siguiente:

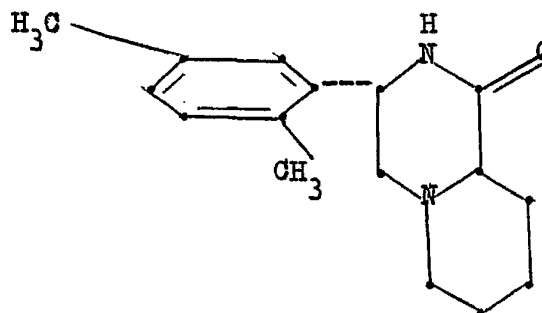
30. Una suspensión de 25,6 g de 2-carbamilpiper-



ridina y 16,9 g de W-bromo-p-metil-acetofenona en 500 ml de benceno se hierve agitando durante 2 horas bajo reflujo. Se enfría a temperatura ambiente y se filtra. La solución bencénica se extrae con ácido clorhídrico 1N frío como el hielo, la capa acuosa ácido clorhídrico se pone alcalina con bicarbonato sódico y se extrae con cloruro metilénico. El residuo cloruro metilénico se recibe en 1 litro de ácido acético 0,5N y se hierve durante 10 minutos. Los cristales precipitados se separan por filtración después de enfriar, se secan y se recrystalizan en éster acético-éter de petróleo. Se obtiene así la 1-oxo-3-(p-metil-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina del p.f. 172-174°.

15. EJEMPLO 8.-

9 g de 1-oxo-3-(2', 5'-dimetil-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina se disuelven en caliente en 250 ml de etanol y en presencia de 0,5 g de carbon de paladio (10 %) se hidrogena, a 50°, hasta consumir la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se evapora en vacío y como residuo se obtiene una masa sólida que, recrystalizada en éster acético-éter de petróleo, suministra la 1-oxo-3-(2', 5'-dimetil-fenil)-octahidro-pirido[1,2-a]piracina de fórmula:



30.



en forma de cristales incoloros del p.f. 186-188°. El hidrocioruro obtenido en la forma usual funde a 234-235°.

5. La 1-oxo-3-(2', 5'-dimetil-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina empleada como material de partida se puede preparar de la manera siguiente:

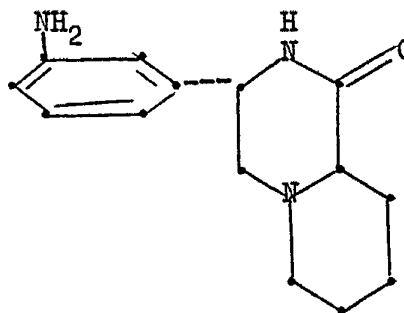
10. A una suspensión de 25,6 g de 2-carabamil-piperidina en 800 ml de benceno se agregan 18,3 g de W-bromo-2,5-dimetil-acetofenona y, agitando, se calienta bajo reflujo durante 4 horas. Se enfría, se mezcla agitando con hielo y ácido clorhídrico 2N, se separa la capa ácido clorhídrica, se pone alcalina con solución de sosa y se extrae con cloruro metilénico. El residuo aceitoso de la solución cloruro me
15. tilénica secada y evaporada se hierve con 500 ml de ácido acético 1N con lo cual primero se presenta solución y más tarde se precipitan abundantes cristales. Se enfría, se filtra y se recristaliza en etanol.
20. La 1-oxo-3-(2', 5'-dimetil-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidropirido[1,2-a]piracina funde a 130-132°.

EJEMPLO 9.

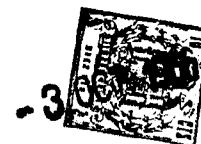
25. Una solución de 10 g de 1-oxo-3-m-nitro-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina en 200 ml de formamida dimetilica se hidrogena, a 32° en presencia de 0,5 g de carbón de paladio (10 %) hasta consumir 3,25 litros de hidrógeno. Se separa por filtración del catalizador, se evapora en vacío, el residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2N, se
30. trata con carbón animal, las impurezas se extraen con



- cloruro metilénico, la capa acuosa ácido clorhídrica se pone alcalina con amoniaco concentrado y se extrae con cloruro metilénico. Se seca, se evapora y el residuo se cristaliza en éster acético, con lo cual se
5. obtiene la 1-oxo-3-(m-amino-fenil)-octahidro-pirido $\overline{1,2-a}$ piracina de fórmula:



- en forma de cristales incoloros del p.f. 190-192º.
15. La 1-oxo-3-(m-nitro-fenil)-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido $\overline{1,2-a}$ piracina empleada como material de partida se puede preparar de la manera siguiente:
- A una suspensión de 38,4 g de 2-carbamil-pireridina en 500 ml de benceno se agregan 30 g de
20. U -cloro-m-nitro-acetofenona y se hierve durante 3 horas bajo agitación. Se enfría, se mezcla con hielo y ácido clorhídrico 1N, se separa la capa acuosa ácido clorhídrica, se pone alcalina con sosa y se extrae con cloruro metilénico. El residuo se hierve
25. con 1000 ml de ácido acético 1N. Se enfría, los cristales precipitados se separan por filtración y se recristaliza en cloruro metilénico-éter de petróleo, con lo que se obtiene la 1-oxo-3-(m-nitro-fenil)-6,7,8,9,10-1-hexahidro-pirido $\overline{1,2-a}$ piracina como
30. cristales marrón-rojizos del p.f. 219-220º.

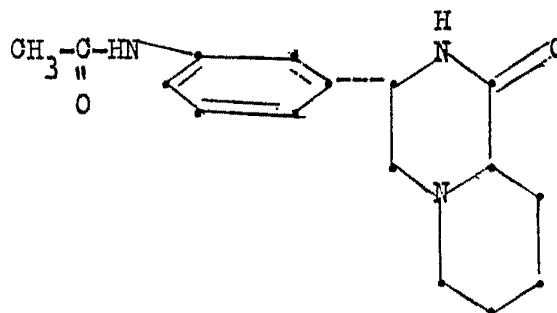


EJEMPLO 10.

5. Una solución enfriada a 10° de 10 g de 1-oxo-3-(m-amino-fenil)-octahidro-pirido[1,2-a]piracina y 3,9 g de piridina en 200 ml de dioxano absoluto se mezcla agitando con una solución de 3,5 g de cloruro acético en 20 ml de dioxano. Se agita aún durante 1 hora a temperatura ambiente, después se mezcla con 500 ml de agua, se pone alcalino con solución de bicarbonato sódico, se enfría en el baño de hielo y los cristales precipitados se filtran.

10.

Después de recrystalizar en metanol se obtiene la 1-oxo-3-(m-acetamino-fenil)-octahidro-pirido[1,2-a]piracina de fórmula:



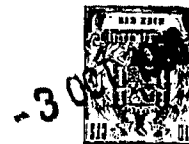
20.

como cristales incoloros del p.f. 255-256°.

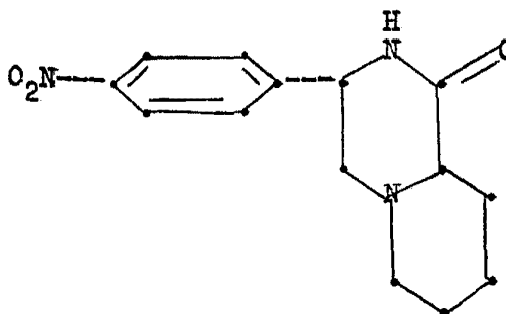
EJEMPLO 11.

25. Una solución calentada a 50° de 3 g de 1-oxo-fenil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado se mezcla agitando con 5 ml de ácido nítrico al 90 %. La temperatura sube aquí a 60° y se mantiene durante 15 minutos a esta altura. Se vierte entonces sobre hielo y con amoníaco concentrado se pone alcalino, con lo cual se separa una abundante precipitación, que se filtra en va-

30.



cio y se lava con agua. Despues de recrystalizar varias veces en etanol se obtiene la 1-oxo-3-(p-nitrofenil)-octahidro-pirido[1,2-a]piracina de fórmula:

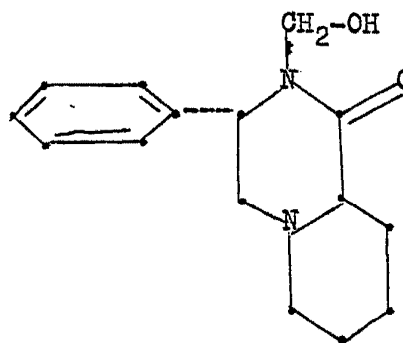


10. como cristales ligeramente amarillos del p.f. 205-207º

EJEMPLO 12.

Una solución de 35 ml de formalina, 4,2 g de potasio y 7 g de 1-oxo-3-fenil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina en 350 ml de metanol se hierve al reflujo durante 30 minutos. Se evapora en vacío, el residuo se se mezcla con agua y se extrae con cloruro metilénico. Después de secar y evaporar se recrystaliza el residuo sólido en cloruro metilénico-éter de petróleo, con lo cual se obtiene la 1-oxo-2-(hidroxi-metil)-3-fenil-octa-

20. hidro-pirido[1,2-a]piracina de fórmula:

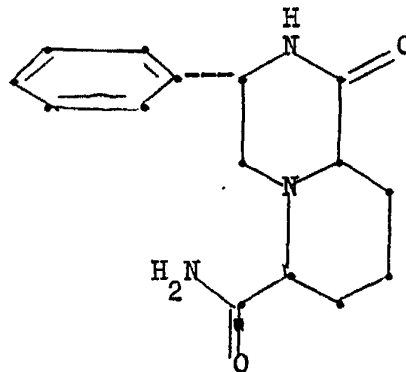


como cristales incoloros del p.f. 131-132º.



EJEMPLO 13.

5. 10 g de 1-oxo-3-fenil-6-carbamil-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina se disuelven en 250 ml de formamida dimetilica y en presencia de 1 g de carbón de paladio (10 %) se hidrogena, a 43°, hasta consumir 800 ml de hidrógeno (duración 13 horas). Se filtra del catalizador, se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en etanol. Se obtiene así la 1-oxo-3-fenil-6-carbamil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina de fórmula:
- 10.



- en forma de cristales incoloros del p.f. 283-284°.
20. La 1-oxo-3-fenil-6-carbamil-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina, empleada, como material de partida, se puede preparar de la manera siguiente:
25. Una solución de 43 g de 2,6-dicarbamil-piperidina, 40 g de W-cloro-acetofenona y 25 g de trietilamina en 500 ml de etanol absoluto se hierve durante 6 horas bajo agitación y reflujo. Se agregan entonces 30 ml de ácido acético glacial y se hierve aún durante 1 $\frac{1}{2}$ horas. Se enfría a 40°
30. y los cristales precipitados se filtran. Después de



de recristalizar en mezcla de formamida dimetilica-alcohol-agua, se obtiene la 1-oxo-3-fenil-6-carbamil-6,7,8,9,10,1-hexahidro-pirido[1,2-a]piracina del p.f. 290-292°.

5. EJEMPLO 14.

Tabletas conteniendo 100 mg de hidrocioruro de 1-oxo-3-fenil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina se pueden preparar por ejemplo en la composición siguiente:

	<u>Por tableta</u>
10. Hidrocioruro de 1-oxo-3-fenil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina.	100 mg.
Lactosa	50 mg.
Fécula de trigo	50 mg.
15. Acido silícico coloidal.	13 mg.
Fécula de maranta	24 mg.
Talco	12 mg.
Estearato de magnesio	1 mg.
	<hr/> 250 mg.

20. Preparación:

El hidrocioruro de 1-oxo-3-fenil-octahidro-pirido[1,2-a]piracina se mezcla con la lactosa, una parte de la fécula de trigo y con el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz.

25. La fécula de trigo restante se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla en polvo se amasa con este engrudo hasta que se ha formado una masa ligeramente plástica. La masa plástica se pasa a través de un tamiz de aproximadamente 3 mm. de ancho de malla, se seca y el granulado secado se vuel

30.

-3 OCT.



ve a pasar a través de tamiz. Después se agregan y mezclan la fécula de maranta, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 250 mg. de peso.

N O T A

5.

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

10.

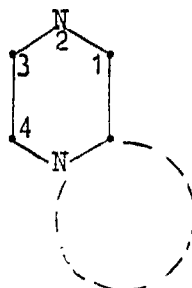
cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha 4 de octubre de 1.965, nº 13645/65 y el 19 de agosto de 1966, nº 12031/66, accgiendose por lo tanto a los beneficios que conceden los

15.

Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TETRAHIDRO-AZA-CICLOALCANO /1,2-a/PIRACINAS"; caracterizándose por los siguiente:

20.

1.- Procedimiento para la obtención de tetrahidro-aza-cicloalcano/1,2-a/piracinas con el esqueleo de anillo de fórmula:



30.

que en la posición 1 muestran un radical oxo, en la posición 3 un átomo de hidrógeno y un resto arilo y en la posi



- ción 4 hidrógeno, restos de arilo aril-alquilo inferior y/o alquilo inferior, caracterizado porque en las 1-oxo-3-aril-hidro-azacicloalcano $\overline{[1,2-a]}$ piracinas, que en la posición 4 muestran hidrógeno, restos de arilo, aril-alquilo inferior y/o alquilo inferior, y en los cuales el sistema heterocíclico muestra por lo menos un doble enlace de anillo partiendo del átomo de carbono 3, el sistema de anillo heterocíclico se hidrogena totalmente, ó los 1-(β -aril- θ - α -Y- α -Y'-etil)-2-(CO-Z)-azacicloalcanos, en los cuales Y ó Y' significan átomos de hidrógeno, restos de arilo, alquilo inferior o aril-alquilo inferior y X y Z son restos que, bajo desarrollo de un puente amínico, bajo cierre de anillo reaccionan entre sí al anillo tetrahidropiracínico, se condensan intramolecularmente y, si se desea, los compuestos N-insustituídos en la posición 2 se N-sustituyen, y/o, si se desea, en los compuestos obtenidos se transforman sustituyentes y/o las mezclas de isómeros obtenidas se disocian y/o se separan los racematos y/o las bases libres obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.
- 20.
- 25.
- 30.
- 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de 1-oxo-3-aril-hidro-azacicloalcano $\overline{[1,2-a]}$ piracinas en las cuales el doble enlace, partiendo del átomo de carbono 3, es el único doble enlace del anillo.
- 3.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la hidrogenación se efectúa en forma catalítica.
- 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los



cuales uno de los restos X y Z es un radical amino, como máximo mono-sustituídos, y el otro un radical hidroxil libre o modificado, capaz de reacción.

5. 5.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque $-CO-Z$ es un radical carboxilo modificado, capaz de reacción y Z un radical amino, como máximo monosustituído.

10. 6.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque X es un radical oxi esterificado, capaz de reacción, y Z un radical amino, como máximo monosustituído.

7.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque un material de partida se forma "in situ".

15. 8.- Procedimiento, según la reivindicación 7, caracterizado porque se parte de lactonas de ácido 1-(β -aril - β -oxi- α -Y- α -Y'-etil)-aza-cicloalcan-2-carboxílico, en la cual Y ó Y' tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y éstas se hacen reaccionar con amoniaco o una amina que muestra como mínimo 2 átomos de hidrógeno.

20. 9.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque la ulterior N-sustitución en la posición 2, para la obtención de compuestos en los cuales el sustituyente en la posición 2 no muestra ningún heteroátomo o en los cuales en caso dado los heteroátomos existentes en la posición 2 están separados del átomo de nitrógeno del anillo por 2 átomos de carbono por lo menos, se efectúa mediante reacción con ésteres capaces de reacción de alcoholes.

30. 10.- Procedimiento, según la reivindicación 9, ca-



racterizado porque se emplean éstres capaces de reacción de alcoholes de fórmula R_3OH , en la cual R_3 significa un resto hidrocarburo alifático inferior, un resto cicloalquilo ó un resto aril-alquilo inferior.

5. 11.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque, en los compuestos obtenidos, se nitra el resto arilo que se encuentra en la posición 3.

10. 12.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque, los compuestos de 3-(nitro-aril) obtenidos se reducen a compuestos de 3-(aminoaril).

15. 13.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 - 12, caracterizado porque, los compuestos de 3-(aminoaril) obtenidos se acilan.

14.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 - 13, caracterizado porque la sustitución ulterior en la posición 2 con radicales hidroximetilo se efectúa mediante esterificación con formaldehido.

20. 15.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 - 13, caracterizado porque la ulterior sustitución en la posición 2 con radicales amino-metilo se efectúa mediante reacción con formaldehido y amoniaco ó una amina.

25.- 16.- Procedimiento, según la reivindicación 15, caracterizado porque como amina se emplea una amina terciaria.

30. 17.- "Procedimiento para la obtención de tetrahidro-aza-cicloalcano/1,2-a/piracinas"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.



Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -3 OCT 1966
CIBA SOCIETE ANONYME,

A. GÓMEZ ACEBO Y MÓDURI
Firmado: F. Hernández Ruiz