

345735 345735

PATENTE DE INVENCION

=====  
Ref: Case 6025/1-3/H.

345735



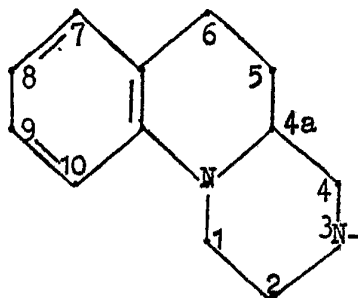
## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de 2,3,4,  
4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinazolinas".

=====  
*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

=====  
La invención se refiere a la obtención de  
2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolinas  
con el núcleo de fórmula



I ,

5. en las cuales los átomos de carbono sustituibles de los anillos heterocíclicos están sin sustituir o sustituidos por alquilo y que en la posición 3 muestran un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático o cicloalifático-alifático, un resto hidrocarburo aralifático, en caso dado sustituido en la parte aromática o un resto R heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido en la parte heterocíclica.

10. Como restos hidrocarburo alifáticos R o como partes alifáticas de los restos hidrocarburo cicloalifático-alifáticos y aralifáticos, así como de los restos heterocíclico-alifáticos son de mencionar, ante todo, los restos de alquilo inferior, alquenoilo o alquinoilo, tales como los restos de metilo, etilo, propilo o isopropilo, los restos de butilo rectos o ramificado, enlazados en posición arbitraria, de pentilo, hexilo, o heptilo, los restos de propenilo, tal como por ejemplo el resto alilo o propenilo, o los restos de butenilo, tal como por ejemplo un resto metalilo, 3-butenilo o crotilo, o los restos 2-propinilo,

15.

20.

345735



especialmente el resto propargilo, o el resto 2- ó 3-butinilo.

5. Los restos hidrocarburo cicloalifáticos R son, ante todo, los restos de cicloalquilo inferior o cicloalquenilo, tales como por ejemplo los restos de cicloalqueno, ciclohexilo o cicloheptilo ó los restos de cicloalqueno o ciclohexeno.

10. Restos hidrocarburo cicloalifático-alifáticos R son, ante todo, los restos de cicloalquilo-alquilo o cicloalquenilo-alquilo, tales como por ejemplo los restos de cicloalquilo ó ciclohexil-metilo ó -etilo ó los restos de cicloalqueno- ó ciclohexenil-metilo ó -etilo.

15. Los restos hidrocarburo cicloalifáticos y las partes cicloalifáticas de los restos hidrocarburo cicloalifático-alifáticos pueden estar sin sustituir o estar mono- ó polisustituídos. Sustituyentes son aquí, ante todo, los restos de alquilo inferior, por ejemplo los arriba mencionados, o los restos endoalquilonicos, en caso dado sustituídos por alquilo inferior, tales como por ejemplo los restos 1,2-etileno, 1,2-propileno ó 1,3-propileno.

25. La parte aromática del resto hidrocarburo aralifático R, en caso dado sustituído, es ante todo un resto de arilo, por ejemplo un resto de fenilo. Esta parte aromática puede estar sin sustituir o estar mono- o polisustituída.

30. Como sustituyentes son de mencionar aquí: los restos de alquilo inferior, por ejemplo los arriba mencionados, los átomos de halógeno, tales como los

345735



- átomos de fluor, cloro, bromo o yodo ó el pseudohalógeno trifluormetilo, los radicales de alcoxi inferior, tal como por ejemplo los radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o metilendioxi, o alqueniloxi, tales como los radicales aliloxi, o también los radicales amino, los radicales acilamino, los radicales nitro o los radicales hidroxilo libres o acilados. Como radicales hidroxilo o radicales acilamino acilados entran por ejemplo aquellos en consideración en los que el
5. resto acílico se deriva de un ácido graso inferior, por ejemplo de un ácido alcánico inferior, tal como de un ácido acético, propiónico, pivalínico, de un ácido fenil-alcano inferior, tal como por ejemplo de un ácido fenilacético, por ejemplo, del mismo ácido
10. fenilacético o de un ácido fenilacético sustituido en el resto aromático como más arriba indicado, o de un ácido carboxílico aromático, tal como de un ácido benzoico, por ejemplo del ácido benzoico mismo o de un ácido benzoico sustituido en el resto aromático
15. como más arriba indicado, o de un ácido oxifórmico eterado, tal como del ácido benciloxifórmico o de un ácido alcoxi inferior-fórmico, tal como del ácido terc.-butiloxi - ó etoxi-fórmico.
- 20.

- Como partes heterocíclicas del resto heterocíclico-alifático R, en caso dado sustituido son de
25. mencionar ante todo los restos heterocíclicos, en caso dado sustituidos, de carácter aromático, por ejemplo los restos de piridilo, tales como los restos 2-, 3- ó 4-piridilo, los restos de pirazolilo, tales como
30. los restos 3- ó 4-pirazolilo, el pirrolilo, tales como



345735

5. los restos 2-pirrolilo, restos de imidazolilo, tales como 2-imidazolilo, restos de furilo, tales como 2-furilo, restos de tienilo, tales como 2-tienilo, restos de tiazolilo, tales como 2-tiazolilo o restos de oxazolilo, tales como 2-oxazolilo.

10. Las partes heterocíclicas mencionadas pueden estar sin sustituir o estar mono- o en caso dado también polisustituídas. Como sustituyentes entran por ejemplo en consideración los mencionados para las partes aromáticas de los restos aralifáticos, especialmente los restos de alquilo inferior, los radicales alcoxi inferior y los átomos de halógeno, pero también los restos de fenilo que pueden estar sustituidos, por ejemplo, como ya se ha indicado.

15. Restos hidrocarburo aralifáticos son, por lo tanto, preferentemente los restos de aralquilo o aralquenilo, tales como, por ejemplo, los restos de fenil-metilo, -etilo, -vinilo ó -propilo y como restos heterocíclico-alifáticos entran ante todo en consideración los restos de piridil-, furil-, tienil- ó tiazolil-metilo, -etilo ó propilo.

Los nuevos compuestos pueden estar ulteriormente sustituidos.

25. Así puede por ejemplo el anillo bencénico del núcleo pirazinoquinolínico estar sin sustituir o mono- o polisustituído, por ejemplo por los radicales mencionados más arriba para las partes aromáticas de los restos aralifáticos.

30. Los anillos heterocíclicos del núcleo pirazinoquinolínico están sin sustituir o sustituidos por

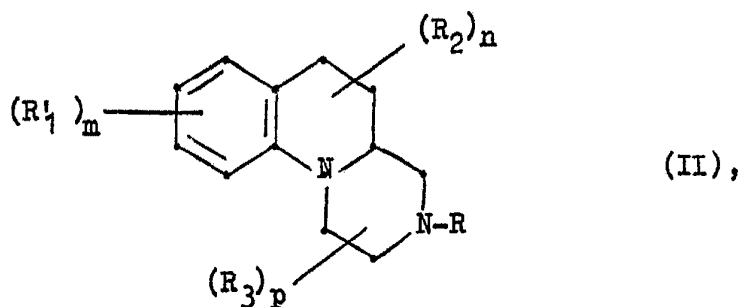
- 6 -  
345735



alquilo. Como radicales de alquilo entran por ejemplo en consideración los arriba mencionados.

- Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran, además de un efecto adrenolítico y sedante, especialmente un efecto antihipertensivo, como se muestra en el ensayo con animales, por ejemplo en las ratas. Poseen además, por ejemplo en el ensayo con animales, tal como por ejemplo en los perros despiertos, un efecto sedante y en los gatos un efecto adrenolítico. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto farmacológicamente en los animales o como medicamento como antihipertónicos o sedantes. Los nuevos compuestos son, sin embargo, también valiosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos farmacológicamente activos.
- 5.
- 10.
- 15.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula



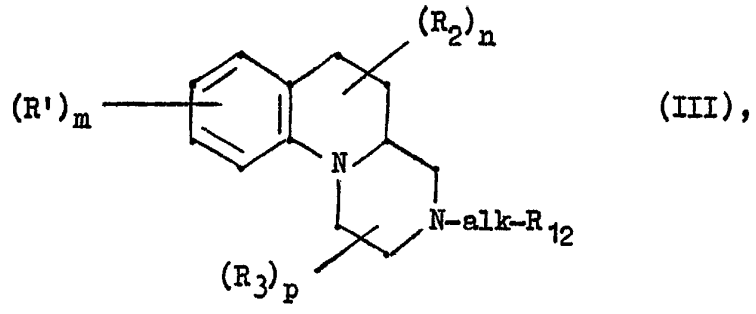
- en la que  $R_1$  significa un resto alquilo inferior o alcoxi, el resto trifluormetilo, el radical hidroxilo o un átomo de halógeno, o especialmente el átomo de
- 20.



# 345735

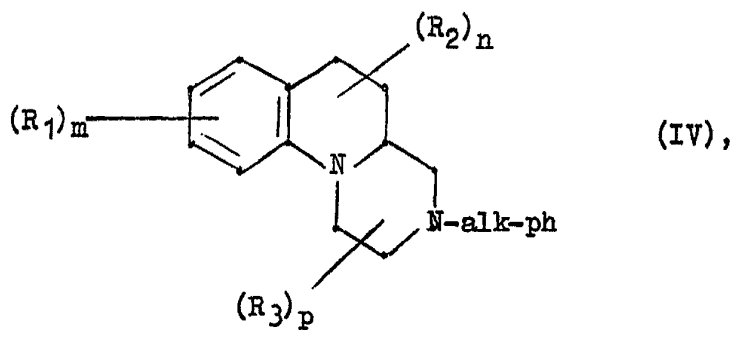
hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  significan restos de alquilo inferior o especialmente hidrógeno, m, n y p números enteros inferiores a 3 y R tiene el significado indicado al principio.

5. Especialmente valiosos son los compuestos de fórmula



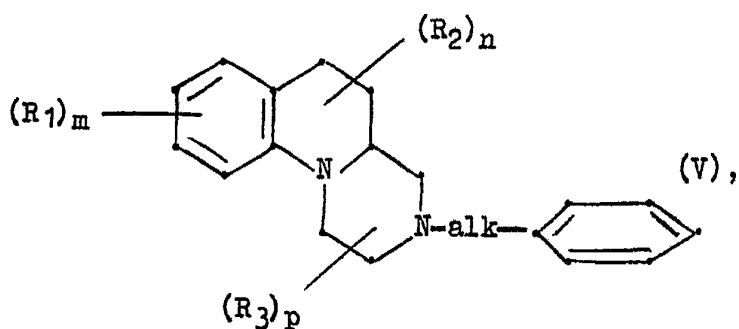
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , m, n y p tienen los significados indicados, "alk" significa un resto alquileno inferior, tal como el resto etileno-(1,2) ó ante todo, el resto metileno y  $R_{12}$  significa un resto fenilo sustituido, por ejemplo, como indicado, piridilo, tienilo o furilo, y en especial los compuestos de fórmula

10.

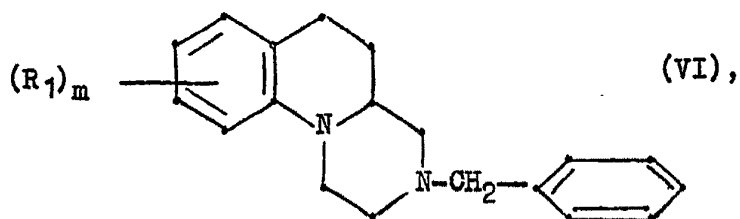




5. en la que  $R_1$  significa un resto alquilo inferior, alcoxi o trifluormetilo, o un átomo de halógeno, o especialmente un átomo de hidrógeno,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  tienen el significado indicado, "alk" es un resto alquileno inferior y "pH" un resto fenilo, en caso dado sustituido, ante todo los compuestos de fórmula



10. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  tienen los significados indicados y "alk" significa un resto alquileno inferior, y en especial los compuestos de fórmula



en la que  $R_1$  y  $m$  tienen los significados indicados.

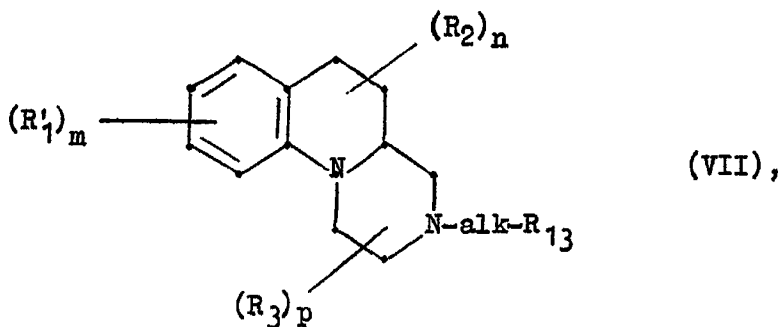
345735



Como especialmente eficaz es de mencionar en este grupo la 3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina que, por ejemplo en forma de su hidrocloreuro, en las ratas renal-hipertónicas, en administración oral en dosis de 10 mg/kg/día, muestra un claro efecto reductor de la presión sanguínea.

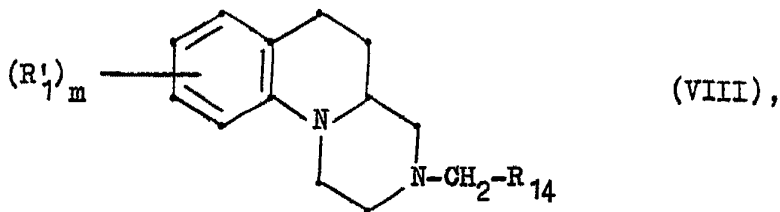
5.

También son de importancia los compuestos de fórmula



10.

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  tienen los significados indicados, "alk" significa un resto alquileo inferior y  $R_{13}$  representa un resto tienilo, en caso dado sustituido, furilo o piridilo y, ante todo, los compuestos de fórmula

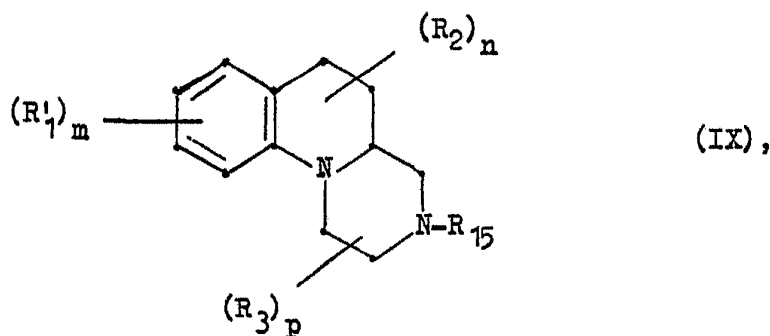


345735<sup>10</sup> -



- en la que  $R_1^1$  y  $m$  tienen los significados indicados y  $R_{14}$  significa el resto 2-furilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo ó 4-piridilo. Como especialmente eficaces en este grupo son de mencionar la 3-furfuril-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina y la 3-(2-tienil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina.

Además son de importancia los compuestos de fórmula



10. en la que  $R_1^1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  tienen los significados indicados y  $R_{15}$  significa un resto alquilo inferior y, ante todo aquellos compuestos de la fórmula de arriba en la que  $R_1^1$  significa un resto alquilo inferior, un radical alcoxi inferior, un átomo de halógeno ó el radical trifluorometilo,  $m$  representa 1 y
15.  $R_2$  y  $R_3$  significan átomos de hidrógeno y en especial la 3-butil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina y la 3-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina.

345735

- 11 -



Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos.

5. Por ejemplo se procede introduciendo en las 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-7H-pirazino[1,2-a]quinolinas, en las cuales los átomos de carbono sustituibles de los anillos heterocíclicos están sin sustituir o sustituidos por alquilo, y que en la posición 3 están sin sustituir, el resto R en la posición 3, teniendo R el significado arriba indicado.
10. La introducción del resto R puede realizarse, por ejemplo, mediante ésteres capaces de reacción de alcoholes de fórmula R-OH. Esteres capaces de reacción son, en primer lugar, aquellos de ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, tales como especialmente de los hidrácidos halogenados, por ejemplo del ácido clorhídrico, bromhídrico ó yodhídrico, de los ácidos sulfónicos, tal como especialmente de los ácidos aril-sulfónicos, por ejemplo los ácidos benceno- ó tolueno-sulfónicos, de los ácidos alquilsulfónicos ó del ácido sulfúrico. La reacción se efectúa en la forma usual, convenientemente en presencia de un agente de condensación básico.
15. El resto R se puede introducir también mediante reacción con un compuesto insaturado reactivo que contenga un enlace múltiple alifático y un radical activador de este enlace múltiple, es decir, en el presente caso, por ejemplo un resto heterocíclico o aromático que activa un enlace doble o triple.
20. Como compuestos insaturados reactivos entran ante todo en consideración los compuestos aromáticos
- 25.
- 30.

4 OCT. 1957

o heterocíclicos sustituidos, en caso dado, por restos de vinilo, en caso dado sustituidos, por ejemplo alquilados.

- La introducción del resto R se puede realizar también mediante alquilación reductiva, es decir, mediante reacción con un compuesto carbonilo correspondiente y reducción ulterior o simultánea. La reducción se puede efectuar por ejemplo catalíticamente o con ácido fórmico.
- 5.
10. Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en reducir en las 3-R-2,3,4, 4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-g/quinolinas, en las cuales por lo menos uno de los átomos de carbono, que por la vecinidad a un átomo de nitrógeno está capacitado para la formación de un radical oxo amídico lleva un radical oxo amídico, y en las cuales los carbonos no oxigenados de los anillos heterocíclicos están sin sustituir o sustituidos por alquilo, y en las que R tiene el significado arriba señalado, el radical oxo amídico ó los radicales oxo amídicos. La reducción se puede realizar por ejemplo por reacción de un agente cededor de hidridos adecuados para la reducción amídica, tal como un hidruro de di-metal ligero correspondiente, especialmente de un hidruro de metal-alcalino-aluminio, tal como hidruro de litio- ó sodio-aluminio. En caso necesario se pueden emplear los agentes de reducción también conjuntamente con activadores, por ejemplo cloruro de aluminio. La reducción se puede efectuar también por ejemplo electrolíticamente, convenientemente en cátodos con elevada sobre-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

345735



tensión, tales como cátodos de mercurio, amalgama de plomo ó plomo.

- Otra posibilidad para la obtención de los nuevos compuestos consiste en condensar intramolecularmente una 1,2,3,4-tetrahydroquinolina que en la posición 1 lleva un resto  $\beta$ -X-etílico, en caso dado C-alquilizado y en la posición 2 un resto X'-metilo, en caso dado alquilizado, en la cual uno de los restos X e X' significa el resto de fórmula RNH- y el otro un resto intercambiable por un radical amino, R tiene el significado arriba indicado, y en la que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del anillo tetrahydroquinolinico están sin sustituir o sustituidos por alquilo.
5. Un resto intercambiable por un radical amino es, por ejemplo, un radical hidroxilo libre o esterificado, capaz de reacción, tal como por ejemplo uno de los arriba mencionados, especialmente un radical hidroxilo esterificado con hidrácidos halogenados,
10. o también un radical amino de fórmula RNH-.
15. La condensación intramolecular (cierre del anillo) se efectúa en forma conocida, en caso dado en presencia de agentes de condensación ácidos o básicos, tales como ácidos fuertes, por ejemplo ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, o bases orgánicas, tales como las aminas terciarias o bases inorgánicas, tales como carbonatos ó hidróxidos de metal alcalino, y en caso dado con disolventes o diluyentes, a temperatura normal o más elevada, si es necesario en un recipiente cerrado ba-
- 20.
- 25.
- 30.

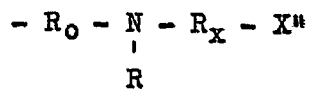


345735

jo presión y/o bajo una atmósfera de gas inerte.

Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste por ejemplo en condensar intramolecularmente una 1,2,3,4-tetrahidroquinolina que en la posición 2 lleva el resto de fórmula

5.



en la que R<sub>0</sub> significa un resto metileno, en caso dado alquilizado, R<sub>X</sub> un resto 1,2-etileno, en caso dado alquilizado, X'' un resto intercambiable por un radical amino y R tiene el significado indicado, y

10.

en el que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del anillo tetrahidroquinolinico están sin sustituir o sustituidos por alquilo.

Un resto intercambiable por un radical amino es, ante todo, un radical hidroxilo libre o esterificado, capaz de reacción, por ejemplo uno de los arriba mencionados.

15.

La condensación intramolecular (cierre del anillo) se efectúa en forma conocida, en caso dado en presencia de agentes de condensación ácidos o básicos, tales como ácidos fuertes, por ejemplo ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, o bases orgánicas, tales como amina terciaria, o bases inorgánicas, tales como carbonatos o hidróxidos de metal alcalino, y en caso dado con disolventes o diluyentes, a temperatura normal o más elevada, si es necesario en un

20.

25.

345735



recipiente cerrado bajo presión y/o bajo una atmósfera de gas inerte.

- Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en condensar intramolecularmente una 2-Z-1,2,3,4-tetrahidroquinolina que en la posición 1 muestra un resto Z'-metílico, en caso dado alquilizado, significando uno de los restos Z y Z' un resto de formilo, en caso dado C-alquilizado, y el otro un resto R-NH-metilo, en caso dado C-alquilizado, donde R tiene el significado indicado, y en el que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del anillo tetrahidroquinolinico están sin sustituir o sustituidos por alquilo, y el producto de condensación obtenido se reduce simultáneamente o a continuación.
- 5.
- 10.
- 15.

- La condensación intramolecular (cierre de anillo) y la reducción se efectúan en la forma usual. El radical formilo puede presentarse también en forma de sus derivados oxo funcionales, tal como por ejemplo de los acetales, acilales o iminas. La reducción se efectúa preferentemente en hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de platino, paladio o níquel. La tetrahidropirazino/1,2-a/quinolina obtenida como producto de condensación se puede reducir sin embargo también mediante un hidruro de dimetal ligero, tal como por ejemplo de un hidruro de metal alcalino-metal alcalino térreo, tal como boro-hidruro sódico ó hidruro de litio-aluminio.
- 20.
- 25.

30. En los compuestos obtenidos se pueden, den-

- 16 -  
345735



tro del margen de la definición de los productos finales, introducir, modificar o disociar sustituyentes. Tales modificaciones son por ejemplo las siguientes:

5. a) En los compuestos obtenidos, que contienen radicales hidroxilo libres, se pueden estos eterar o acilar. La acilación se efectúa en la forma usual, por ejemplo mediante reacción con ácidos carboxílicos alifáticos o bien aromáticos, tales como ácidos de alcano inferior ó ácidos benzoicos, o más ventajosamente con los derivados funcionales, capaces de reacción, de los mismos, tales como haluros o anhídridos. La ete-  
10. ración se efectúa en la forma usual, por ejemplo mediante reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol, preferentemente en presencia de una base fuerte.

15. b) En los compuestos obtenidos, que contienen un radical hidroxilo acilado, se puede éste disociar al radical hidroxilo libre. Radicales hidroxilo acilados son, por ejemplo, los arriba mencionados. La disociación se efectúa por ejemplo hidrolíticamente, según la conveniencia catalizando en forma ácida o básica, por ejemplo con sosa cáustica.

20. c) En los compuestos obtenidos, que en un anillo aromático muestran restos alcoxi se puede transformar éste en la forma usual en radicales hidroxilo libres. Esta transformación se efectúa por ejemplo mediante hidrólisis, ante todo mediante ácidos fuertes, tal como por ejemplo el ácido yodhídrico o bromhídrico y en caso dado en presencia de haluros de metal ligero, tal como bromuro de aluminio o bromuro de bromo.
- 25.
- 30.

345735

- d) En los compuestos, que contienen radicales amino libres, estos se pueden acilar. La acilación se efectúa en la forma usual, por ejemplo mediante reacción con ácidos carboxílicos, preferentemente en forma de sus derivados funcionales, capaces de reacción, por ejemplo los arriba mencionados.
- 5.
- e) En los compuestos acilamínicos obtenidos se pueden disociar los restos acílicos en la forma usual, por ejemplo mediante hidrólisis, preferentemente en presencia de catalizadores ácidos o básicos.
- 10.
- Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtiene los productos finales en forma libre o en la forma de sus sales, asimismo incluidas dentro del alcance de la presente invención. Las sales de los productos finales se pueden transformar, en forma en sí conocida, en las bases libres, por ejemplo con alcalis o intercambiadores de iones. De estas últimas se pueden obtener las sales mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados por ejemplo los siguientes: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o pirúvico;
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, an-



5. tranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico ó p-aminosalicílico, el ácido emboico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halógenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico, la metionina, el triptofano, la lisina o la arginina.

10. Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como por ejemplo los picratos, pueden servir para la limpieza de las bases obtenidas transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente las bases. Debido a la estrecha relación existente entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderá en lo anterior y a continuación bajo las bases libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

15. Los nuevos compuestos se pueden presentar como antipodas ópticos o, en el caso de que contengan más de un átomo de carbono asimétrico, como mezclas de racematos.

20. Las mezclas de racematos se pueden separar debido a las diferencias psicoquímicas de los componentes en forma conocida en los dos racematos puros estereoisómeros (diastereómeros), por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

25. Los racematos puros se pueden descomponer asimismo según métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos, o mediante reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con
- 30.



345735

4 OCT. 1954

5. el compuesto racémico, y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antipodas por reacción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tártrico, ácido di-*o*-toluiltártrico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más activo de los dos antipodas.

10. Los nuevos compuestos se pueden presentar en caso dado también en forma de una mezcla de *cis*- y *trans*-isómeros, por ejemplo de las *cis*- ó bien *trans*-solefinas. La separación de la mencionada mezcla de isómeros se puede efectuar en forma conocida, por ejemplo debido a las diferencias físico-químicas de los componentes, tal como por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento por ejemplo de un compuesto 3-*R*-tetrahidropirazino/7, 2-g/quinolínico, tal como de un compuesto 3-*R*-4,4a,5,6-tetrahidro-7H- ó 3-*R*-1,2,4a,5-tetrahidro-6H-pirazino/7, 2-g/quinolínico, y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, por ejemplo la reducción del doble enlace CN, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las
- 20.
- 25.
- 30.



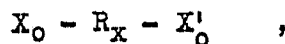
4 OCT 1961

345735

cuales los componentes de reacción se presentan en caso dado en forma de sus sales.

- Así se puede por ejemplo formar in situ un producto de partida condensando una 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, que en la posición 1 contiene un resto  $\beta$ -Y-etílico, en caso dado C-alquilizado, y en la posición 2 un resto Y'-metílico, en la que Y e Y' representan restos intercambiables por radicales amino, por ejemplo los mencionados, y R tiene el significado arriba indicado, y en la que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del anillo tetrahydroquinolínico están sin sustituir o sustituidos por alquilo, con una amina de fórmula R-NH<sub>2</sub>. Se forman así intermedariamente las aminoalquil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas secundarias que entonces continúan reaccionando según la presente invención bajo cierre del anillo.
- 5.
  - 10.
  - 15.

- Además se puede hacer reaccionar por ejemplo una 1,2,3,4-tetrahydroquinolina que en la posición 2 lleve un resto R-NH-metílico, en caso dado C-alquilizado, en la que R tiene el significado indicado, y en la que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del anillo tetrahydroquinolínico están sin sustituir o sustituidos por alquilo, con un compuesto de fórmula
- 20.



- 25.
- en la que R<sub>x</sub> significa un resto 1,2-etileno, en caso dado alquilizado, y X<sub>0</sub> y X'<sub>0</sub> forman restos intercambia

345735

- bles por radicales amino, ante todo átomos de halógeno o también forman junto un radical epoxi. Aquí reacciona el compuesto de la fórmula anterior primeramente con uno de los dos átomos de nitrógeno bajo formación del producto intermedio, que entonces condensa intramolecularmente de acuerdo con la presente invención.
5. La reacción se efectúa en la forma usual. Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener, en caso de ser nuevos, según métodos conocidos.
10. Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales mencionados especialmente al principio, y muy especialmente a los productos finales especialmente destacados.
15. 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 material excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación topical, 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 el agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma glicoles propilénicos, vaselina u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como table-
- 20.
- 25.
- 30.



tas, grageas, cápsulas, unguentos, cremas, supositorios, o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixires o jarabes), suspensiones o emulsiones.

5. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán productos auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Los preparados farmacéuticos se obtienen según métodos usuales.

10. Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo en una de las formas arriba mencionadas, o en forma de piensos o de aditivos a los piensos. Aquí se emplean, por ejemplo, los materiales de carga y los diluyentes o bien los piensos usuales.

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

EJEMPLO 1 -

20. Una suspensión de 10 g de hidruro de litio-aluminio en 250 cc de dioxano absoluto se calienta agitando a 80° y, gota a gota, se mezcla con una solución de 10 g de 1-oxo-3-benzoil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en 50 cc de dioxano absoluto.

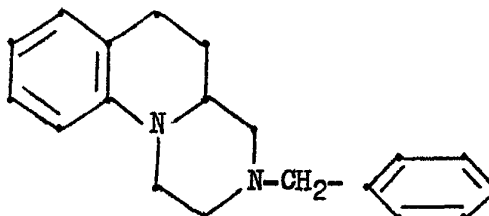
25. Después de haber agitado durante otras 6 horas a 100° se enfría en un baño de hielo y se mezcla, gota a gota, con 20 cc de agua. Después de agitar durante dos horas se separa por filtración, se lava a continuación con dioxano, el filtrado se evapora

30. en vacío, el residuo oleaginoso se recoge en cloruro

345735



5. etilénico y se extrae con ácido clorhídrico 2N. La fase acuosa se pone alcalina con sosa cáustica y se extrae con cloruro etilénico. La capa cloruro etilénica secada sobre sulfato de magnesio se evapora y el residuo oleaginoso se destila en alto vacío, con lo que se obtiene la 3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula



- en forma de un aceite débilmente amarillo del p.eb. 173-176° (0,05 mm Hg).
10. El hidrocloreuro sinteriza a 203° y funde a 205-207° bajo descomposición.
- La 1-oxo-3-benzoil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, empleada como producto de partida, se puede obtener de la manera siguiente:
15. 40 g 2-(benzoylaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y 12 g de piridina absoluta se disuelven en 600 cc de dioxano absoluto y, a temperatura ambiente, se mezcla agitando con una solución de 18 g de cloruro cloroacetilico en 40 cc de dioxano absoluto. Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, se deja reposar durante 12 horas, se separa por filtración y se mezcla con agua hasta que ya no se precipiten más cristales. La sustancia sólida se filtra en
- 20.

- 24 -  
345735



vacio, se seca y se recristaliza en etanol, con lo que se obtiene la 1-cloroacetil-2-(benzoilaminometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en forma de cristales incoloros del p.f. 156-158°.

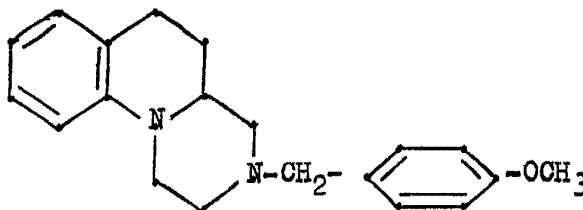
5. 57 g de este compuesto se disuelven en una mezcla de 900 cc de dioxano absoluto y 150 cc de dimetilformamida y se mezcla con 12 g de hidruro sódico al 50 % en aceite de parafina. Se calienta durante 3 días a 100°, después de enfriar se separa de la sal común precipitada y se evapora en vacío. El residuo oleginoso se hierve cuatro veces, cada una con 200 cc de éter de petróleo y el disolvente se separa por decantación. El residuo oleginoso, liberado del aceite de parafina, se disuelve en caliente en poco etanol. Al enfriar se separa la 1-oxo-3-benzoil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en forma de cristales incoloros del p.f. 127-129°.

EJEMPLO 2 -

20. Una suspensión de 5 g de hidruro de litio-aluminio en 250 cc de dioxano absoluto se calienta agitando a 80° y, gota a gota, se mezcla con una solución de 10 g de 3-(p-metoxibenzoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en 50 cc de dioxano no absoluto. Después de haber agitado durante
25. otras 6 horas a 100° se enfría con un baño de hielo y se mezcla gota a gota con 100 cc de agua. Después de agitar durante 2 horas se separa por filtración, se lava ulteriormente con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. El residuo oleginoso se hace cristalizar
30. con etanol-éter de petróleo. Se obtiene así la 3-(p-

25  
345735

metoxibencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula



en forma de cristales débilmente marrón del p.f. 65-68°.

5. El hidrocloreuro funde a 238-240° (descomposición).

La 3-(p-metoxibenzoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, empleada como producto de partida, se puede obtener como sigue:

10. 20 g de 3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina se disuelven en 100 cc de etanol y 50 cc de ácido acético glacial y se hidrogena en presencia de 1 g de carbón de paladio (10 %) hasta que se haya consumido la cantidad teórica de hidrógeno.
15. Se separa por filtración del catalizador, se evapora en vacío, el residuo se recoge en agua, se pone alcalino con amoníaco concentrado y se extrae con cloruro metilénico. El residuo cloruro metilénico se destila en alto vacío con lo que se obtiene la 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en forma de un aceite débilmente amarillo del p.e. 126-133° (0,3 mm
- 20.

345735



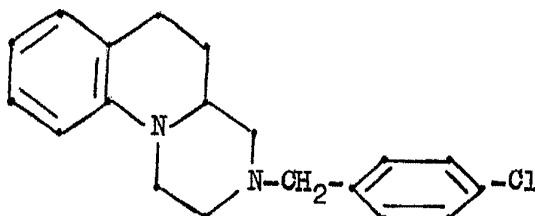
Hg), cuyo hidrocloreto funde a 192-194 bajo descomposición.

5. Una solución de 7 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-TH-pirazino[1,2-a]quinolina y 3,6 g de piridina en 100 cc de dioxano absoluto se mezcla con 7,6 g de cloruro p-metoxibenzoílico y se deja reposar durante 3 horas a temperatura ambiente. Entonces se evapora en vacío, se mezcla con solución saturada de bicarbonato sódico y se agita con cloruro metilénico. La
10. capa cloruro metilénica, lavada con agua y secada sobre sulfato sódico, se evapora en vacío y da un residuo oleaginoso que se recoge en éter y se hace cristalizar. Se obtiene así la 3-(p-metoxibenzoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-TH-pirazino[1,2-a]quinolina del p.f. 107-109°.
- 15.

EJEMPLO 3 -

20. Una suspensión de 5 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de dioxano absoluto se calienta agitando a 80° y gota a gota se mezcla con una solución de 9,5 g de 3-(p-clorobenzoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-TH-pirazino[1,2-a]quinolina en 50 cc de dioxano absoluto. Después de haber agitado durante otras 6 horas a 100° se enfría en un baño de hielo y se mezcla, gota a gota, con 10 cc de agua. Después de
25. agitar durante dos horas se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. El residuo oleaginoso se hace cristalizar con etanol-éter de petróleo. Se obtiene así la 3-(p-clorobencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-TH-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula
- 30.

345735



que, después de recristalizar en etanol-éter de petróleo, funde a 86-88°.

5. El hidrocloreto de la 3-(p-clorobencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina es un polvo blanco del p.f. 256-258° (descomposición).

10. La 3-(p-clorobencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, empleada como producto de partida, se puede obtener según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para la obtención de la 3-(p-metoxibencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina y cloruro p-clorobencílico y funde a 138-140°.

EJEMPLO 4 -

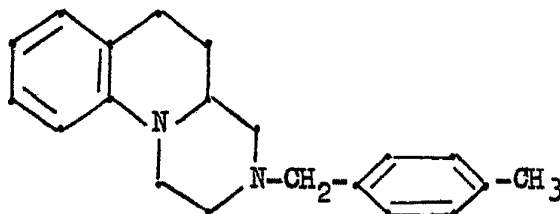
15. Una suspensión de 5 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de dioxano absoluto se calienta, agitando, a 80° y, gota a gota, se mezcla con una solución de 9 g de 3-(p-toluil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en 50 cc de dioxano absoluto. Después de haber agitado durante otras 6 horas a 100° se enfría con un baño de hielo y se mezcla, go
- 20.

345735



400

- ta a gota, con 10 cc de agua. Después de agitar durante dos horas se filtra, se lava ulteriormente con dioxano y el filtrado se evapora en vacio. El residuo oleinoso se hace recristalizar en etanol-éter de petróleo. Se obtiene así la 3-(p-tolil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula
- 5.



como aceite débilmente amarillo del p.e. 135-140° (0,1 mm Hg).

- El hidrocloreuro de la 3-(p-tolil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina funde a 245-250° (descomposición).
- 10.

- La 3-(p-tolil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, empleada como producto de partida, se puede obtener, según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para la obtención de la 3-(p-metoxibenzoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina y cloruro p-tolúolico, y funde a 112-113°.
- 15.

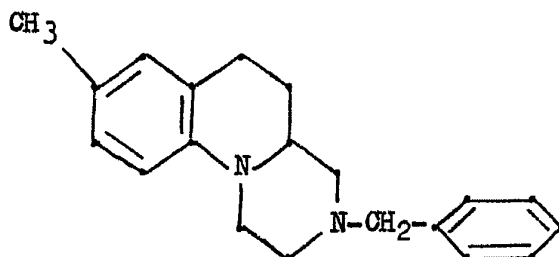
EJEMPLO 5 -

- Una suspensión de 80 g de hidruro de litio-aluminio en 1000 cc de dioxano absoluto se calienta, agitando, a 80° y, gota a gota, se mezcla en el plazo de 1½ horas con una solución de 150 g de 1-oxo-3-benzoil-
- 20.

- 29 -  
345735



5. 8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en 800 cc de dioxano absoluto. Después de haber agitado durante otras 6 horas a 100° se enfría con un baño de hielo y se mezcla, gota a gota, con 100 cc de agua. Después de agitar durante dos horas se filtra, se lava ulteriormente con dioxano, el filtrado se evapora en vacío y se destila en alto vacío. Se obtiene así la 3-bencil-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula



10. en forma de un aceite débilmente amarillo del p.e. 140-145° (0,07 mm Hg).  
El hidrocloreuro funde bajo descomposición a 126-128°.
15. La 1-oxo-3-benzoil-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, empleada como producto de partida, se puede obtener de la manera siguiente:
20. Una solución de 490 g de 1-benzoil-2-cian-6-metil-1,2-dihidro-quinolina en 3 L de éster acético se hidrogena totalmente con 30 g de níquel Raney en

345735



5. un autoclave de 5 L a 120 atmósferas a 116°. Después de enfriar se filtra del catalizador, se concentra por evaporación a 1,5 L, se enfría y los cristales precipitados se filtran en vacío. Se obtiene así la 2-(benzoilaminometil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina del p.f. 130-132°.

10. 300 g de este compuesto y 95 g de piridina se disuelven en 3,5 L de dioxano absoluto y a temperatura ambiente se mezcla, agitando energicamente, con una solución de 138 g de cloruro cloroacetilico en 500 cc de dioxano absoluto.

15. Se agita aún durante 3 horas a temperatura ambiente, se mezcla entonces con 3 L de agua y los cristales precipitados se filtran en vacío. Después de haber lavado la sustancia sólida con agua, se recoge ésta en cloruro metilénico, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se recoge en 2 L de éter con lo que se presenta cristalización. Se obtiene así la 1-cloroacetil-2-(benzoilaminometil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina en forma de cristales prácticamente incoloros del p.f. 127-129°.

20. 100 g de este compuesto se disuelven en 250 cc de dimetilformamida y agitando se vierte, en el plazo de 20 minutos, gota a gota, a una suspensión de 20 g de hidruro sódico (al 50 % en aceite de parafina) en 500 cc de dimetilformamida. Tan pronto como haya terminado el desarrollo de hidrógeno se filtra la solución de reacción a través de tierra de diatomeas el filtrado se mezcla con 200 cc de agua y se extrae dos

25.

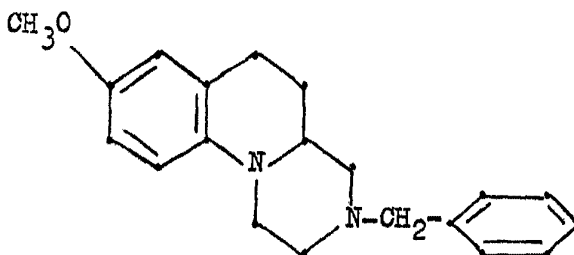
30.

345<sup>31</sup>735

veces, cada una con 1 L de éter de petróleo. La capa de dioxano-agua se diluye con 1 L de agua y se extrae tres veces, cada una con 400 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 200 cc de etanol y al mezclar con 300 cc de éter se presenta cristalización. Se obtiene así la 1-oxo-3-benzil-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en forma de cristales débilmente marrón del p.f. 134-135°.

10. EJEMPLO 6 -

Una suspensión de 21,6 g de hidruro de litio-aluminio en 960 cc de dioxano absoluto se calienta agitando a 80° y, gota a gota, se mezcla con una solución de 39,6 g de 1-oxo-3-benzil-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en 120 cc de dioxano absoluto. Después de haber agitado durante otras 6 horas a 90° se enfría con un baño de hielo y se mezcla gota a gota con 36 cc de agua. Después de agitar durante 2 horas se separa por filtración, se lava con dioxano, el filtrado se evapora en vacío, el residuo oleinoso se recoge en éter y se deja cristalizar. Después de separar por filtración se obtiene la 3-benzil-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula



- 32 -  
345735



en forma de cristales débilmente marrón del p.f.  
76-77°.

5. La 1-oxo-3-benzoil-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexa  
hidro-H-pirazino/1,2-aquinolina, empleada como pro-  
ducto de partida, se puede obtener de la manera si-  
guiente:

10. 100 g de 2-(benzoilamino-metil)-6-metoxi-1,2,  
3,4-tetrahidro-quinolina y 27,5 g de piridina absolu-  
ta se disuelven en 1000 cc de dioxano absoluto y, a  
temperatura ambiente, se mezcla agitando enérgicamen-  
te con una solución de 41,25 g de cloruro cloroacetil-  
lico en 150 cc de dioxano absoluto. Se agita durante  
tres horas a temperatura ambiente, se deja reposar  
durante 12 horas, se filtra y se mezcla con tanta  
15. agua hasta que la solución enturbie. Al inyectar se  
precipitan abundantes cristales. Estos se filtran en  
vacío después de enfriar, se lava con agua y se di-  
suelve en cloruro metilénico. La solución cloruro me-  
tilénica se evapora a un volumen de 500-600 cc, se  
20. mezcla en caliente con éter de petróleo hasta que cris-  
talicen unos cristales marrón claro. Estos se filtran  
en vacío, se secan y se obtiene así la 1-cloroacetil-  
2-(benzoilaminometil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroqui-  
nolina en forma de cristales débilmente marrón del  
25. p.f. 133-135°.

30. 55 g de este compuesto se disuelven en 110 cc  
de dimetilformamida y agitando se vierte gota a gota,  
en el plazo de 30 minutos, a una suspensión de 10,7 g  
de hidruro sódico al 50 (en aceite de parafina) en  
420 cc de dimetilformamida. Tan pronto como haya ter-

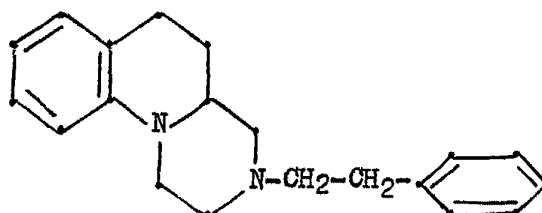
345735

4 OCT. 1957

5. minado el desarrollo de hidrógeno se filtra la solución de reacción a través de tierra de diatomeas, el filtrado se mezcla con 2 L de agua y se extrae con cloruro metilénico. La solución cloruro metilénica, se cada sobre sulfato sódico, se evapora en el evaporador de rotación en vacío a 50°. El residuo se recoge en etanol, se enfría, con lo que cristaliza la 1-oxo-3-benzoil-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-7H-pirazino[1,2-a]quinolina del p.f. 118-120°.

10. EJEMPLO 7 -

15. A una suspensión calentada a 80-90° de 6 g de hidruro de litio-aluminio en 250 cc de dioxano absoluto se agrega agitando, gota a gota, una solución de 13 g de 3-(fenil-acetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-7H-pirazino[1,2-a]quinolina en 50 cc de dioxano absoluto. Después de haber agitado aún durante 5 horas a 90-100°, se enfría en un baño de hielo, se mezcla gota a gota con 12 cc de agua y se agita aún durante 2 horas a temperatura ambiente. Se separa por filtración, se enjuaga con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se destila en alto vacío y suministra la 3-(β-feniletíl)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-7H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula



345735

en forma de un aceite débilmente marrón del p.eb.  
190-200° (0,5 mm Hg.).

5. La 3-fenilacetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina empleada como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

10. Una solución enfriada a 10° de 9,5 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina y 4 g de piridina absoluta se mezcla, agitando, con una solución de 8 g de cloruro fenilacetílico en 30 cc de dioxano absoluto. Se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente, se evapora en vacío, se mezcla con hielo y se extrae con cloruro metilénico. El residuo cloruro metilénico suministra la 3-fenilacetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina en forma de un aceite viscoso que se puede emplear directamente para la reducción con hidruro de litio-aluminio.

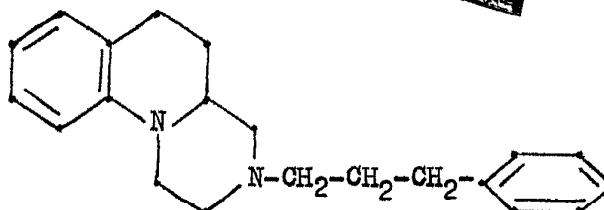
EJEMPLO 8 -

20. A una suspensión calentada a 80-90° de 7 g de hidruro de litio aluminio en 250 cc de dioxano absoluto se agregan agitando, gota a gota, una solución de 16 g de 3-(β-fenil-propionil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina en 50 cc de dioxano absoluto. Después de haber agitado aún durante 5 horas

25. a 90-100° se enfría con un baño de hielo, se mezcla gota a gota con 15 cc de agua y se agita aún durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra, se enjuaga con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se destila en alto vacío y suministra la 3-(γ-fenilpropil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/-

30.

quinolina de fórmula **345735**



en forma de un aceite débilmente marrón del p.eb.  
200-205°/0,5 mm Hg.

5. La 3-( $\beta$ -fenilpropionil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, empleada como producto de partida, se puede obtener, según el procedimiento descrito en el ejemplo 7 para la obtención de la 3-(fenilacetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en forma de un aceite.

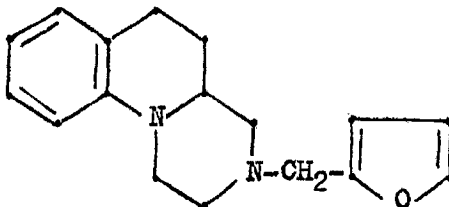
10. EJEMPLO 9 -

- Una suspensión de 6 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de dioxano absoluto se calienta agitando a 80° y gota a gota se mezcla con una solución de 11 g de 3-(2-furoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en 50 cc de dioxano absoluto. Después de haber agitado aún durante 6 horas a 100° se enfría con un baño de hielo y se mezcla, gota a gota, con 12 cc de agua. Después de agitar durante dos horas se filtra, se lava con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. El residuo oleinoso se hace cristalizar con etanol-éter de petróleo. Se obtiene
- 15.
- 20.

345735



así la 3-furfuril-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino-  
[1,2-a]quinolina de fórmula



en forma de un aceite débilmente amarillo del p.eb.  
160-170° (0,2 mm Hg).

5. El hidrocloreuro funde a 157-168° (descomposi-  
ción).

La 3-(2-furoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pi-  
razino[1,2-a]quinolina empleada como producto de par-  
tida se puede obtener, según el procedimiento descri-  
to en el ejemplo 2 para la obtención de la 3-(p-meto-  
xi-benzoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]-  
quinolina, de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-  
-a]quinolina y cloruro del ácido furan-2-carboxílico.  
Es un aceite viscoso débilmente amarillo, que se puede  
emplear como producto en bruto para la reducción con  
hidruro de litio-aluminio.

15.

EJEMPLO 10 -

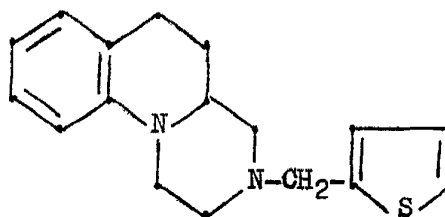
Una suspensión de 5 g de hidruro de litio-alu-  
minio en 250 cc de dioxano absoluto se calienta, agi-  
tando, a 80° y, gota a gota, se mezcla con una solu-  
ción de 8 g de 3-(2-tenoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-

20.

345735



5. -pirazino/1,2-a/quinolina en 50 cc de dioxano absoluto. Después de haber agitado aún durante otras 6 horas a 100° se enfría con un baño de hielo y se mezcla gota a gota, con 10 cc de agua. Después de agitar durante dos horas se filtra, se lava con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. El residuo oleaginoso se hace cristalizar en alcohol-éter de petróleo con lo que se obtiene la 3-(2-tenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina de fórmula



10. en forma de cristales débilmente marrón del p. f. 57-59°.
- El hidrocloreuro funde a 208-210° (descomp.).
- La 3-(2-tenoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina, empleada como producto de
15. partida, se puede obtener de la manera siguiente:
- Una solución de 7 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina y 3,6 g de piridina absoluta en 100 cc de dioxano se mezcla con 6,5 g de cloruro del ácido tiofen-2-carboxílico y se deja
20. reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. Después se evapora en vacío, el residuo se mezcla con



345735

4 OCT 1941

hielo y solución saturada de bicarbonato sódico, se extrae con cloruro metilénico y se lava con agua. La solución cloruro metilénica secada sobre sulfato sódico y evaporada en vacío suministra un residuo que con éter se puede hacer recristalizar. Se obtiene así la 3-(2-tencoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina del pf. 130-132°.

5.

EJEMPLO 11 -

10.

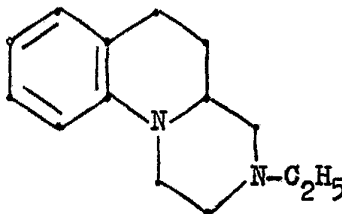
A una suspensión calentada a 80-90° de 6 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de dioxano absoluto se agrega agitando, gota a gota, una solución de 9,8 g de 3-acetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en 50 cc de dioxano absoluto. Se agita aún durante 5 horas a 100° y se deja reposar durante

15.

12 horas a temperatura ambiente. Se enfría con un baño de hielo, se mezcla gota a gota con 12 cc de agua, se filtra después de agitar durante dos horas y se lava con dioxano. El residuo que se obtiene después de evaporar las soluciones de dioxano reunidas

20.

en vacío, dan, al destilar en alto vacío, la 3-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula



345735 #40



en forma de un aceite débilmente amarillo del p.eb.  
108-109°/0,5 mm. Hg.

El hidrocioruro funde a 214-215° (descomp.).

5. La 3-acetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, empleada como producto de partida, se puede obtener de la manera siguiente:

10. Una solución de 9,4 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina y 7,9 g de piridina absoluta en 50 cc de dioxano absoluto se mezcla con 10,2 g de anhídrido del ácido acético, se agita durante una hora a temperatura ambiente y una hora a 70°. Se evapora entonces en vacío, se mezcla con agua de hielo y se extrae con cloruro metilénico. La solución cloruro metilénica, agitada con solución de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato de magnesio
15. y se evapora en vacío. El residuo se recoge en caliente en éter. Al enfriar cristaliza la 3-acetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina del p.f. 97-98°.

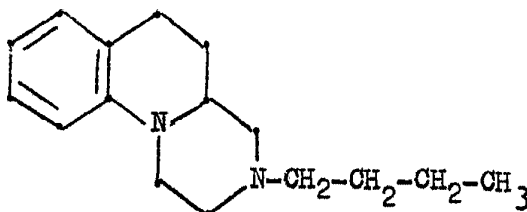
20. EJEMPLO 12 -

- A una suspensión calentada a 80-90° de 6 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de dioxano caliente se agrega agitando, gota a gota, una solución de 12 g de 3-butiril-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en 50 cc de dioxano absoluto.
25. Se agita aún durante 5 horas a 100° y se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente. Se enfría con un baño de hielo, se mezcla gota a gota con 12 cc de agua, se filtra después de agitar durante dos horas y
30. se lava con dioxano. El residuo que se obtiene, des-

345735



pués de evaporar las soluciones de oxano reunidas en vacío, dá, al destilar en alto vacío, la 3-butil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula



5. en forma de un aceite débilmente amarillo del p.eb. 120° (0,5 mm. Hg.).

El hidrocioruro de la 3-butiril-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina funde a 167-168° (descomp.).

10. La 3-butiril-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, empleada como producto de partida, se puede obtener según el procedimiento descrito en el ejemplo 11 para la obtención de la 3-acetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina.
15. Es un aceite.

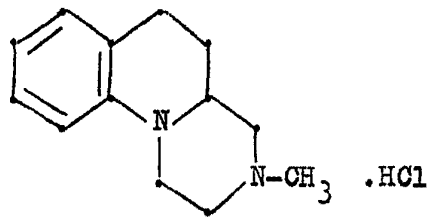
EJEMPLO 13 -

- Una solución de 19 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, 21 g de p-toluenosulfonato de metilo y 15 g de N,N-diisopropil-etilamina en 250 cc de tolueno absoluto se agita durante 16 horas a 80°. Se enfría, se filtra y el filtrado se eva-

345735<sup>4</sup>



5. para en vacío. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2N, se trata con carbón animal, se separa por filtración y después de mezclar con sosa cáustica 10N se recoge en cloruro metilénico. El residuo cloruro metilénico se disuelve en etanol, se ajusta con ácido clorhídrico etanólico 8N a un pH de 4 y, después de mezclar con éter, se presenta cristalización. Después de recristalizar la precipitación en etanol-éter se obtiene el hidrocloreto de la 3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula
- 10.



en forma de cristales incoloros del p.f. 226-228°.

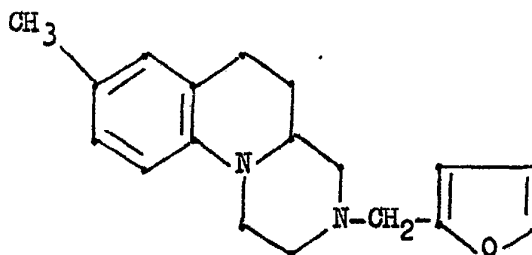
EJEMPLO 14 -

15. Una suspensión de 7 g de hidruro de litio-aluminio en 250 cc de dioxano absoluto se calienta agitando a 80° y, gota a gota, se mezcla con una solución de 15 g de 3-(2-furoil)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en 50 cc de dioxano absoluto. Después de haber agitado aún durante otras 6 horas a 90° se enfría con un baño de hielo y
20. se mezcla, gota a gota, con 14 cc de agua. Después de agitar durante 2 horas se filtra, se lava con dioxano

- 42 -  
**345735**



y el filtrado se evapora en vacío. La destilación del residuo oleaginoso en alto vacío suministra la 2-furfuril-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula



5. como aceite débilmente amarillo del p.eb. 160-165° (0,2 mm. Hg.).  
El hidrocioruro funde a 157-159° (descomps.).  
La 3-(2-furoil)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, empleada como producto de partida, se puede obtener, según el método descrito en el ejemplo 2 para la obtención de la 3-(p-metoxi-benzoil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, de 8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina y cloruro del ácido furan-2-carboxílico. Es un aceite viscoso débilmente amarillo, que se puede emplear como producto en bruto para la reducción con hidruro de litio-aluminio.
- 10.
- 15.

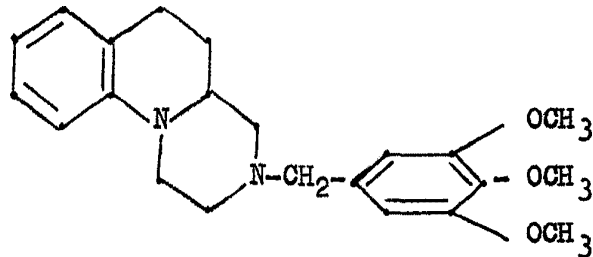
EJEMPLO 15 -

- Una solución de 6,3 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, 7,5 g de cloruro 3,4,5-trimetoxibencilico y 4 g de trietilamina en 50 cc
- 20.

345735



- de etanol absoluto se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en cloruro metilénico y se agita con solución de sosa saturada y con agua. El residuo cloruro metilénico se recristaliza en éter de petróleo y suministra la 3-(3,4,5-trimetoxibencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula
- 5.



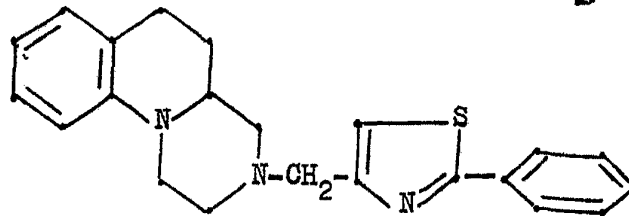
en forma de cristales incoloros del p.f. 112-114°.

EJEMPLO 16 -

10. Una solución de 7,5 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, 8,4 g de 2-fenil-4-(clorometil)-tiazol y 4,5 g de trietilamina en 80 cc de etanol absoluto se deja reposar durante 48 horas a temperatura ambiente. Después se evapora en vacío, el residuo se recoge en cloruro metilénico y se lava con solución de sosa saturada y con agua. El residuo etéreo se recristaliza en etanol. Se obtiene así
15. la 3-(2-fenil-4-tiazolil)-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula

345735

4 OCT. 1957

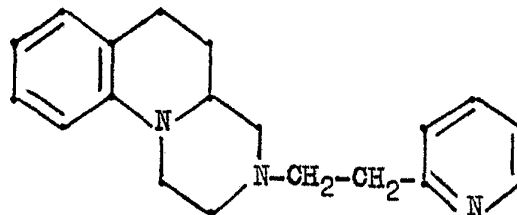


en forma de cristales incoloros del p.f. 96-98°.

El hidrocioruro funde a 195-196° (descomp.).

EJEMPLO 17 -

5. Una solución de 5 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, 3,3 g de 2-vinil-piridina y 0,1 cc de ácido acético glacial en 150 cc de tolueno absoluto se hierve durante 16 horas al reflujo. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en éter y se agita con solución de sosa saturada y con agua. Después de haber secado la solución etérea sobre sulfato sódico se evapora en vacío y el residuo se destila en alto vacío. Se obtiene así la 3-(2-(2-piridil)-etil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula
- 10.





345735

como aceite débilmente amarillo del p.eb. 190-200°  
(0,1 mm. Hg.).

EJEMPLO 18 -

5. En forma similar a como se ha descrito en los ejemplos anteriores se pueden obtener la 3-bencil-8-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina y la 3-bencil-8-fluor-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, o bien sus hidroclocloruros.

EJEMPLO 19 -

10. Tabletas conteniendo 50 mg de hidroclocloruro de la 3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina se pueden preparar por ejemplo en la composición siguiente:

Composición por tableta

Hidroclocloruro de 3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina	50 mg
Fécula de trigo	40 mg
Lactosa	70 mg
Acido silícico coloidal	10 mg
Fécula de maranta	19 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	<u>200 mg</u>

Preparación

15. El hidroclocloruro de la 3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina se mezcla con una parte de la fécula de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un

- 46 -  
345735



4 OCT. 1967

5. tamiz. La fécula de trigo restante se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica. La masa plástica se pasa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se vuelve a pasar a través de un tamiz. Se agregan entonces la fécula de maranta, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla se prensa a tabletas de 200 mg de peso.

10. En forma análoga se pueden preparar tabletas que contengan los hidroclozuros descritos en los ejemplos anteriores, especialmente el hidroclozuro de 3-butyl-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina, el hidroclozuro de 3-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina, el hidroclozuro de 3-(furfurilo)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina o el hidroclozuro de 3-(2-tienilo)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina.

15. - N O T A -

20. 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 cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes presentadas en Suiza, con las fechas y números siguientes: 5 de octubre de 1966, No. 14363/66; 2 de febrero de 1967, No. 1561/67, y el 11 de agosto de 1967, No. 11362/67; acogiéndose por lo

25. 30.

345735

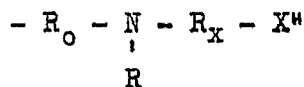
tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:

5. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,3,4,4a,5,6-HEXAHIDRO-1H-PIRAZINO/1,2-a/QUINOLINAS" ; caracterizándose por lo siguiente:
- 1a.- "Procedimiento para la obtención de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolinas", en
10. las que los átomos de carbono sustituibles de los anillos heterocíclicos están sin sustituir o sustituidos por alquilo, y que en la posición 3 muestran un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, un resto hidrocarburo aralifático, en caso
15. dado sustituido en la parte aromática, o un resto R heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido en la parte heterocíclica, caracterizado porque en las 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolinas, en las que los átomos de carbono sustituibles de los anillos
20. heterocíclicos están sin sustituir o sustituidos por alquilo, y que en la posición 3 están sin sustituir, el resto R se introduce en la posición 3, teniendo R el significado arriba indicado, ó en las 3-R-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolinas, en las que
25. por lo menos uno de los átomos de carbono, que por la vecinidad a un átomo de nitrógeno está capacitado para la formación de un radical oxo amídico, lleva un radical oxo amídico, y en las que los carbonos no oxigenados de los anillos heterocíclicos están sin sustituir
30. o sustituidos por alquilo, y en las que R tiene el sig-



345735<sup>48</sup> OCT. 1951

- nificado arriba señalado, se reducen el radical oxo amídico o los radicales oxo amídicos, o en una 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, que en la posición 1 lleva un resto  $\beta$ -X-etílico, en caso dado C-alquilizado, y en
5. la posición 2 un resto X'-metilo, en caso dado alquilizado, en la que uno de los restos X y X' significa el resto de fórmula RNH-, y el otro un resto intercambiable por un radical amino, R tiene el significado arriba indicado y en la que los átomos de carbono de la
10. parte heterocíclica del anillo tetrahydroquinolinico están sin sustituir o sustituidos por alquilo, se condensan intramolecularmente, ó una 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, que en la posición 2 lleva el resto de fórmula



15. en la que R<sub>0</sub> significa un resto metileno, en caso dado alquilizado, R<sub>x</sub> un resto 1,2-etileno, en caso dado alquilizado, X'' un resto intercambiable por un radical amino y R tiene el significado indicado más arriba, y en el que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del anillo tetrahydroquinolinico están sin sustituir o sustituidos por alquilo, se condensan intramolecularmente, o una 2-Z-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, que en la posición 1 muestra un resto Z'-etilico, en caso dado alquilizado, significando uno de los restos
20. Z y Z' un resto formilo, en caso dado C-alquilizado, y
- 25.

345735

- el otro un resto R-NH-metilo, en caso dado C-alquili-  
zado, donde R tiene el significado indicado, y en el  
que los átomos de carbono de la parte heterocíclica  
del anillo tetrahydroquinolínico están sin sustituir  
o sustituidos por alquilo, se condensan intramolecu-  
larmente y el producto de condensación obtenido se re-  
duce simultáneamente o a continuación y, si se desea,  
en los compuestos obtenidos se introducen dentro del  
márgen de la definición de los productos finales ulte-  
riores sustituyentes, y/o se disocian y/o se transfor-  
man y/o se separan las mezclas de isómeros en caso da-  
do obtenidas, y/o los racematos se descomponen en los  
antípodas ópticos, y/o si se desea, los compuestos li-  
bres obtenidos se transforman en sus sales, o las sa-  
les obtenidas en los compuestos libres o en otras sa-  
les.
- 2a.-Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque en las 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-  
pirazino[1,2-a]quinolinas, en las que los átomos de  
carbono sustituibles de los anillos heterocíclicos es-  
tán sin sustituir o sustituidos por alquilo, y que  
en la posición 3 están sin sustituir, se introduce el  
resto R en la posición 3, teniendo R el significado  
indicado, o en una 3-R-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pira-  
zino[1,2-a]quinolina, en las que por lo menos uno de  
los átomos de carbono, que por la vecinidad a un áto-  
mo de nitrógeno está capacitado para la formación de  
un radical oxo amídico, lleva un radical oxo amídico,  
y en las que los carbonos no oxigenados de los anillos  
heterocíclicos están sin sustituir o sustituidos por

345735 400.200



- alquilo, y en las que R tiene el significado arriba señalado, se reducen el radical oxo amídico o los radicales oxo amídicos, o en una 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, que en la posición 1 lleva un resto  $\beta$ -X-etílico, en caso dado C-alquilizado, y en la posición 2 un resto X'-metílico, en caso dado alquilizado, en la que uno de los restos X y X' significa el resto de fórmula RNH- y el otro un resto intercambiable por un radical amino, R tiene el significado arriba indicado,
5. y en la que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del sistema de anillo tetrahydroquinolínico están sin sustituir o sustituidos por alquilo, se condensan intramolecularmente y, si se desea, en los compuestos obtenidos se introducen, dentro del margen de la definición de los productos finales, ulteriores sustituyentes, y/o se disocian, y/o se transforman, y/o se separan las mezclas de isómeros en caso dado obtenidas, y/o los racematos se descomponen en los antípodas ópticos y/o, si se desea, los compuestos libres se transforman en sus sales, o las sales obtenidas en los compuestos libres o en otras sales.
- 10.
- 15.
- 20.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el resto R se introduce mediante ésteres capaces de reacción.

25. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplea un éster de un hidrácido halogenado.

30. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplea un éster del ácido clorhídrico o bromhídrico.

345735



4 OCT. 1961

- 6a.- Procedimiento según la reivindicación 2a, caracterizado porque el resto R se introduce mediante alquilización reductiva.
- 7a.- Procedimiento según la reivindicación 2a, caracterizado porque el resto R se introduce mediante compuestos insaturados reactivos.
- 5.
- 8a.- Procedimiento según la reivindicación 7a, caracterizado porque como compuestos insaturados reactivos se emplean compuestos aromáticos o heterocíclicos sustituidos por restos de vinilo, en caso dado sustituidos.
- 10.
- 9a.- Procedimiento según la reivindicación 2a, caracterizado porque los radicales oxo amídicos se reducen electrolíticamente.
- 15.
- 10a.- Procedimiento según la reivindicación 2a, caracterizado porque los radicales oxo amídicos se reducen con hidruro de litio-aluminio.
- 11a.- Procedimiento según la reivindicación 2a, caracterizado porque se parte de compuestos en los que uno de los restos X y X' es un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, y el otro el radical de fórmula RNH-.
- 20.
- 12a.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 11, caracterizado porque se parte de compuestos en los que uno de los restos X y X' es un átomo de halógeno y el otro un radical de fórmula RNH-.
- 25.
- 13a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque la reducción del producto de condensación se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado.
- 30.

345735



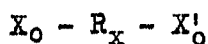
- 14a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 13, caracterizado porque la reducción del producto de condensación se efectúa con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, níquel o platino.
5. 15a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se parte de compuestos en los que X<sup>n</sup> significa un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción.
10. 16a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 15, caracterizado porque se parte de compuestos en los que X<sup>n</sup> significa un átomo de halógeno.
15. 17a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 hasta 17, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o se emplea en forma de una sal.
20. 18a.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 17, caracterizado porque una 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, que en la posición 1 contiene un resto  $\beta$ -Y-etílico, en caso dado C-alkilizado, y en la posición 2 un resto Y'-metílico, en la que Y e Y' significa restos intercambiables por radicales amino y R tiene el significado indicado en la reivindicación 1a, y en la que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del anillo están sin sustituir o sustituidos por alquilo, se condensa con una amina de fórmula R-NH<sub>2</sub>.
25. 19a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 17, caracterizado porque una 1,2,3,4-tetrahidro
- 30.

53  
345735



4 OCT. 1964

5. quinolina, que en la posición 2 lleva un resto R-NH-me-  
tílico, en caso dado C-alquilizado, donde R tiene el  
significado indicado en la reivindicación 1a, y en la  
que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del  
anillo tetrahydroquinolinico están sin sustituir o sus-  
tituidos por alquilo, se hacen reaccionar con un com-  
puesto de fórmula



10. en la que  $R_x$  significa un resto 1,2-etileno, en caso  
dado alquilizado y  $X_0$  y  $X'_0$  son restos intercambiables  
por radicales amino.

15. 20a.- Procedimiento según una de las reivin-  
dicaciones 2 a 7, 9 a 12 y 18, caracterizado porque se  
parte de los compuestos en los que R significa un res-  
to hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifá-  
tico-alifáticos o un resto hidrocarburo aralifático en  
caso dado sustituido en la parte aromática.

20. 21a.- Procedimiento según una de las reivin-  
dicaciones 1 a 19, caracterizado porque en los compues-  
tos obtenidos, que contienen un radical hidroxilo li-  
bre, éste se eterea o acila.

22a.- Procedimiento según una de las reivin-  
dicaciones 1 a 19, caracterizado porque en los compues-  
tos obtenidos, que contienen un radical hidroxilo aci-  
lado, éste se disocia al radical hidroxilo libre.

25. 23a.- Procedimiento según una de las reivin-  
dicaciones 1 a 19, caracterizado porque en los compues-

345735

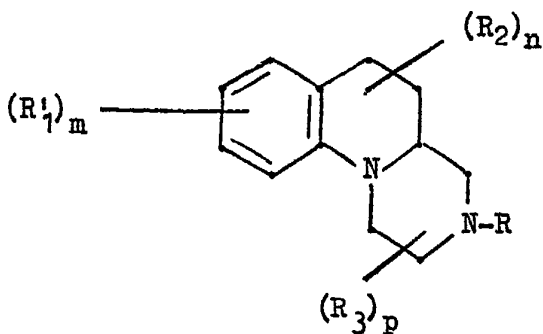


tos obtenidos, que en un anillo aromático muestran restos de alcoxi, éstos se hidrolizan a radicales hidroxilo libres.

5. 24ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que contienen radicales amino libres, estos se acilan.

10. 25ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que contienen radicales acilamino, estos se hidrolizan a radicales amino libres.

26ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, y 9 a 25, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula



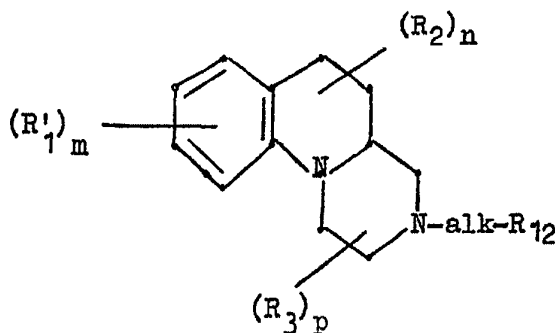
15. en la que  $R_1$  significa un resto alquilo inferior o alcoxi, el resto trifluormetilo, el radical hidroxilo o un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  significan restos de alquilo inferior o hidrógeno, m, n y p representan números enteros inferiores a 3



345735

y R tiene el significado indicado en la reivindicación 1, se emplean productos de partida adecuados.

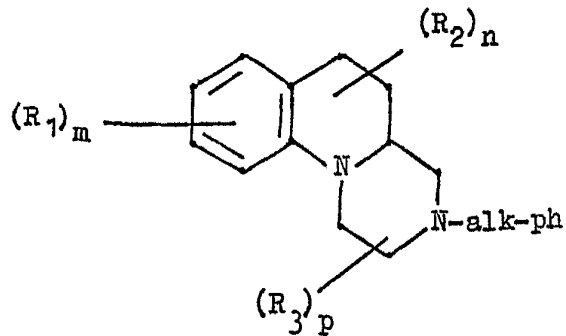
5. 27a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, 9 a 19 y 21 a 25, caracterizado por que para la obtención de los compuestos de fórmula



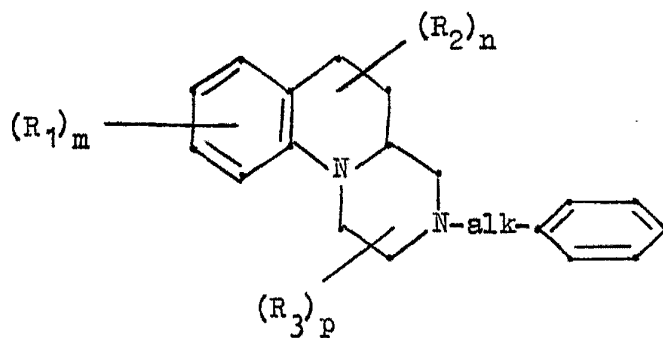
10. en la que R<sub>1</sub> significa un resto alquilo inferior o alcoxi, el resto trifluormetilo, el radical hidroxilo o un átomo de halógeno o el átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significan restos de alquilo inferior o hidrógeno, m, n y p representan números enteros inferiores a 3, "alk" significa un resto de alquileo inferior y R<sub>12</sub> un resto de fenilo, piridilo, tienilo o furilo, se emplean productos de partida adecuados.

15. 28a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 13 a 17, 19 y 21 a 25, caracterizado por que para la obtención de los compuestos de fórmula

345735



- en la que  $R_1$  significa un resto alquilo inferior, alcoxi o trifluorometilo ó un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  significan restos de alquilo inferior o hidrógeno,  $m$ ,  $n$  y  $p$  representan números enteros inferiores a 3, "alk" significa un resto de alquileo inferior y ph un resto fenilico en caso dado sustituido, se emplean productos de partida adecuados.
5. 29<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 13 a 17, 19 y 21 a 25, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula
- 10.



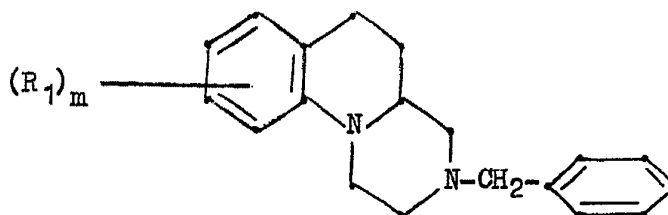
345735

4 OCT.

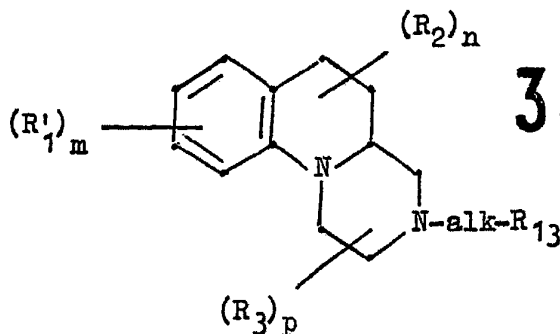


5. en la que  $R_1$  significa un resto alquilo inferior, alcoxi o trifluormetilo, o un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  significan restos de alquilo inferior o hidrógeno, m, n y p representan números enteros inferiores a 3 y "alk" significa un resto alquileno inferior, se emplean productos de partida adecuados.

10. 30a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 13 a 17, 19 y 21 a 25, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula



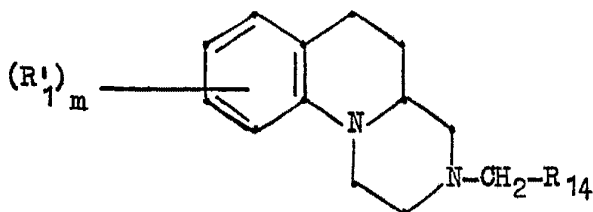
15. en la que  $R_1$  significa un resto de alquilo inferior, alcoxi o trifluormetilo ó un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno y m significa un número entero inferior a 3, se emplean productos de partida adecuados.
20. 31a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 13 a 17 y 19, caracterizado porque para la obtención de la 3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina se emplean productos de partida adecuados.
- 32a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, 9 a 19 y 21 a 25, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula



345735

5. en la que  $R_1$  significa un resto de alquilo inferior o alcoxi, el resto trifluormetilo, el radical hidroxilo o un átomo de halógeno o el átomo de hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  significan restos de alquilo inferior o hidrógeno, m, n y p representan números enteros inferiores a 3, alk un resto de alquileno inferior y  $R_{13}$  un resto tienilo, furilo o piridilo, en caso dado sustituido, se emplean productos de partida adecuados.

10. 33a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, 9 a 19 y 21 a 25, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula



en la que  $R_1$  significa un resto de alquilo inferior o de alcoxi, el resto trifluormetilo, el radical hi-

- 59 -  
345735

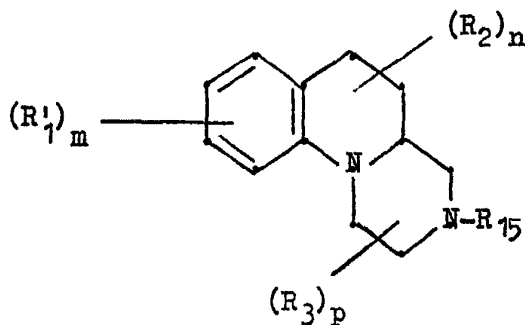


5. droxilo o un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, m representa un número entero inferior a 2 y R<sub>14</sub> significa el resto 2-furilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo ó 4-piridilo, se emplean productos de partida adecuados.

10. 34a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 19, caracterizado porque para la obtención de la 3-furfuril-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-H-pirazino/1,2-a/quinolina se emplean productos de partida adecuados.

15. 35a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, y 9 a 19, caracterizado porque para la obtención de la 3-(2-tienil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-H-pirazino/1,2-a/quinolina se emplean productos de partida adecuados.

36a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 25, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula



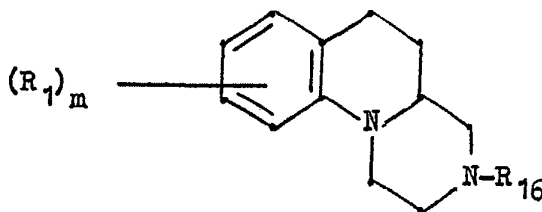
20. en la que R<sub>1</sub> significa un resto alquilo inferior o el resto alcoxi, el resto trifluormetilo, el radical hi-



345735

5. droxilo, un átomo de hidrógeno o un átomo de hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  significan restos de alquilo inferior o especialmente hidrógeno,  $m$ ,  $n$  y  $p$  representan números enteros inferiores a 3 y  $R_{15}$  significa un resto de alquilo inferior, se emplean productos de partida adecuados.

37<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 25, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula



10. en la que  $R_1$  significa un resto de alquilo inferior o de alcoxi, el resto trifluorometilo, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno,  $m$  representa un número entero inferior a 3 y  $R_{16}$  significa un resto de alquilo inferior, se emplean productos de partida adecuados.
- 15.

38<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 37, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma libre.

20. 39<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 37, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma de sus sales.

345735



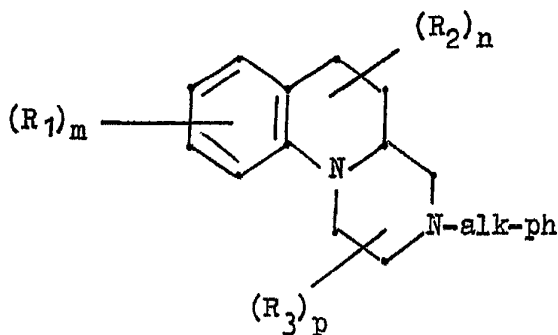
RECEIVED

40a.- Procedimiento según la reivindicación

8a, caracterizado porque para la obtención de los productos de partida indicados en las reivindicaciones 26 a 37 se emplean productos de partida adecuados.

5.

41a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, 9 a 12, 18 y 20, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula



10.

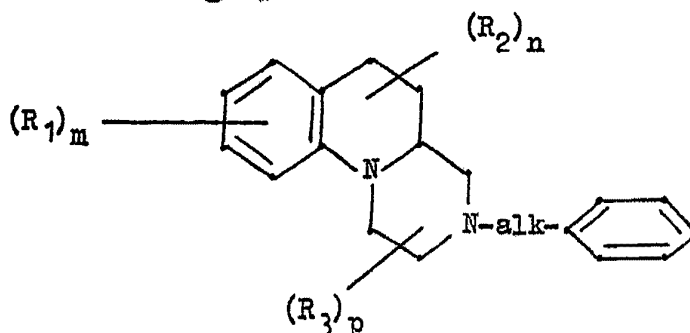
en la que R<sub>1</sub> significa un resto de alquilo inferior, alcoxi o trifluorometilo o un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan restos de alquilo inferior o hidrógeno, m, n y p representan números enteros inferiores a 3, "alk" significa un resto alquileno inferior y Ph significa un resto fenilo, en caso dado sustituido, se emplean productos de partida adecuados.

15.

42a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, 9 a 12, 18 y 20, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula

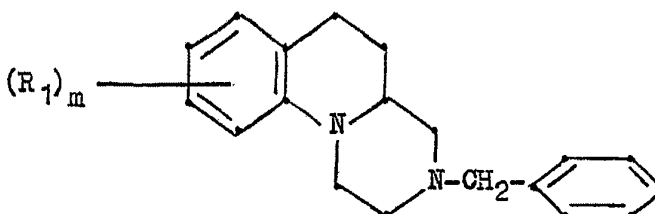


345735



5. en la que  $R_1$  significá un resto de alquilo inferior, alcoxi o trifluormetilo o un átomo de hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  significan restos de alquilo inferior o hidrógeno,  $m$ ,  $n$  y  $p$  significan números enteros inferiores a 3 y  $alk$  significa un resto alquileno inferior, se emplean productos de partida adecuados.

43ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, 9 a 12, 18 y 20 caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula



10. en la que  $R_1$  significa un resto de alquilo inferior, alcoxi o trifluormetilo o un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, y  $m$  representa un número entero

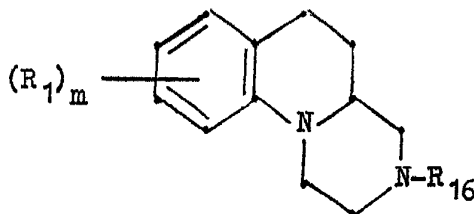
- 63 -  
345735



inferior a 3, se emplean productos de partida adecuados.

5. 44a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, 9 a 12, 18 y 20 caracterizado porque para la obtención de 3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina se emplean productos de partida adecuados.

10. 45a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, 9 a 12, 18 y 20 caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula



15. en la que R<sub>1</sub> significa un resto de alquilo inferior o alcoxi, el resto trifluorometilo, un átomo de halógeno, o un átomo de hidrógeno, m representa un número entero inferior a 3 y R<sub>16</sub> significa un resto alquilo inferior, se emplean productos de partida adecuados.

46a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 y 41 a 45, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma libre.

20. 47a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 y 41 a 45, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma de sus sales.



345735

48a.- "Procedimiento para la obtención de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolinas" tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 64 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

4 OCT. 1967

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODEJ  
c. p. Firmado: F. Hernández Ruiz