

345736

PATENTE DE INVENCION

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



345736

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de 2,3,4,
4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolinas".

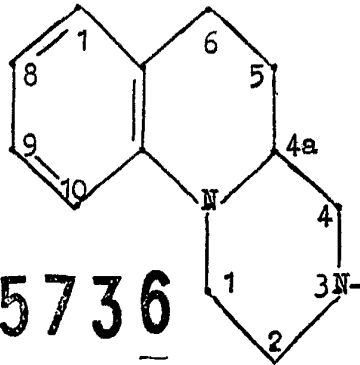
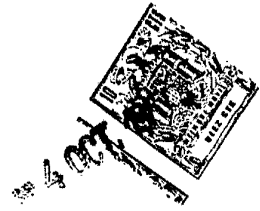
=====

Solicitante:

GIBA 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/qui-
nolinas con el núcleo de fórmula



I ,

- 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 R, en caso dado sustituido por un radical carboxilo libre o funcionalmente modificado.
- 5.

- Como restos hidrocarburo alifático R, son de mencionar ante todo los restos de alquilo inferior, alqueniilo o alquinilo, tales como los restos de metilo, etilo, propilo o isopropilo, los restos de butilo rectos o ramificados, 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 el resto propargilo,
- 10.
- 15.

Radicales carboxilo funcionalmente modificados son, ante todo, los radicales carboxilo esterificados, los radicales carboxilo amidados o los radicales ciano.

20. Como radicales carboxilo esterificados son



345736

- de mencionar, por ejemplo, los radicales carboxilo esterificados por ejemplo con alcoholes alifáticos o aralifáticos, tales como alcanoles inferiores ó fenil inferior-alcanoles, por ejemplo los alcoholes bencíclicos o los etanoles fenílicos, pudiendo la parte aromática estar también sustituida, por ejemplo como se indica más abajo para el anillo bencénico del núcleo pirazinoquinolínico.
- 5.
- Ante todo son de mencionar como radicales carboxilo esterificados los radicales carbalcoxi, tales como los radicales carbalcoxi inferior, por ejemplo los radicales carbometoxi, carboetoxi o carbobutoxi.
- 10.
- Como radicales carboxilo amidados son de mencionar por ejemplo los radicales carbamino libres o sustituidos. Como sustituyentes de los radicales carbamilo entran en consideración, por ejemplo, los restos de alquilo inferior, por ejemplo los mencionados, o los restos de alquileno, oxaalquileno o azaalquileno o tiaalquileno con máximo 7 miembros de anillo, tales como butileno-(1,4), pentileno-(1,5), 3-oxa-, 3-tia- ó 3-azapentileno-(1,5), 3-alquil-3-azapentileno-(1,5), por ejemplo los restos 3-metil-3-aza-pentileno-(1,5) ó 3-hidroxi-alquil-3-aza-pentileno-(1,5), por ejemplo los restos 3-(β -hidroxietil)-3-aza-pentileno-(1,5).
- 15.
- 20.
- 25.
- Los nuevos compuestos pueden estar ulteriormente sustituidos.
- Así puede por ejemplo el anillo bencénico
- 30.
- del núcleo pirazinoquinolínico estar mono- ó polisus-

345736



- tituido. Como sustituyentes son de mencionar aquí: los restos de alquilo inferior, tales como por ejemplo los mencionados, los átomos de halógeno, tales como los 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, ó los radicales de alquenilo, tales como los radicales alilo, pero también los radicales amino, los radicales acilamino, los radicales nitro o los radicales hidroxilo libres o acilados. Como radicales hidroxilo acilados o radicales acilamino entran, por ejemplo, aquellos en consideración en los cuales el resto acílico se deriva de un ácido graso inferior, por ejemplo de un ácido alifático inferior, tal como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido pivalínico, un ácido fenil-alcano inferior, tal como por ejemplo de un ácido fenilacético, por ejemplo el ácido fenilacético mismo o ácidos fenilacético sustituido en el resto aromático como más arriba indicado, o un ácido carboxílico aromático, tal como un ácido benzoico, por ejemplo el ácido benzoico mismo o un ácido benzoico sustituido en el resto aromático como más arriba indicado, o un ácido oxifórmico eterado, tal como el ácido benciloxifórmico o un ácido alcoxi inferior-fórmico, tal como el ácido terc.-butiloxi- ó etoxifórmico.

- Los anillos heterocíclicos del núcleo pirazinoquinolinico están sin sustituir o sustituidos por alquilo. Como radicales de alquilo entran por ejemplo

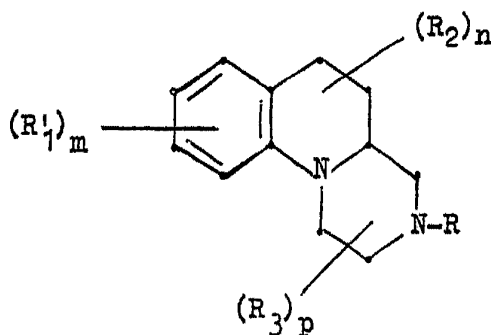
345736



plo 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 antihertónicos 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



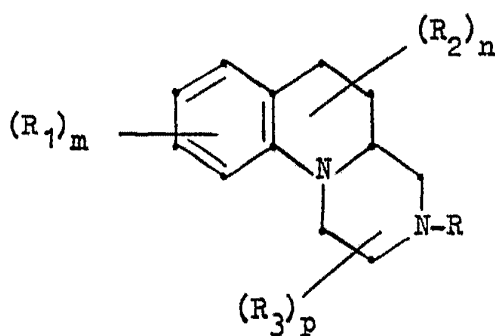
- en la que R_1 significa un resto alquilo inferior o alcoxi, el resto trifluormetilo, el radical hidroxilo o un átomo de halógeno, o especialmente el átomo
- 20.

345736



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 un resto hidrocarburo alifático, sustituido por un radical carboxilo. Además son de importancia los compuestos de fórmula

5.



en la que R_1 significa un resto de alquilo inferior o el resto alcoxi, el resto trifluormetilo o un átomo de halógeno o especialmente un átomo de hidrógeno, R_2 , R_3 , m, n y p tienen el significado indicado, y R_4 representa un resto alquilo inferior sustituido por un radical carboxilo, un radical carbalcoxi, un radical carbamilo o un radical ciano.

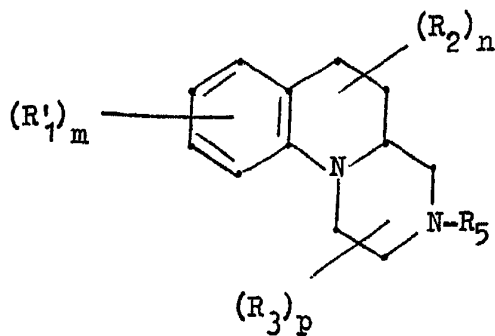
10.

Además son de importancia los compuestos de

15.

fórmula

345736



V,

5.

en la que R_5 significa un resto de alquilo inferior sustituido por un radical carboxilo o carbalcoxi inferior, por ejemplo un radical carbometoxi, carbopropoxi ó carboetoxi, y R_1' , R_2 , R_3 , m , n y p tienen el significado indicado, y ante todo aquellos compuestos de la fórmula de arriba en la que R_3 y R_2 significan átomos de hidrógeno. Como especialmente valioso en este grupo es de mencionar la 3-(2-carboetoxi-etilo)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina que, por ejemplo en forma de su hidrocloreuro, administrado a ratas renal-hipertónicas en forma oral,

10.

en dosis de 30 mg/kg/día muestra un destacado efecto reductor de la presión sanguínea.

15.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos.

Por ejemplo se procede introduciendo en las 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolinas, en las cuales los átomos de carbono sustituibles de los anillos heterocíclicos están sin sustituir o sus-

345736

4 OCT. 1950



tituidos por alquilo, y que en la posición 3 están sin sustituir, el resto R en la posición 3, teniendo R el significado arriba indicado.

5. 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 arilsulfónicos, por ejemplo los ácidos benceno ó toluenosulfónicos, de los ácidos alquilsulfónicos ó del ácido sulfúrico.

10. 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.

20. Un radical activador de un enlace múltiple es, por ejemplo, un resto atraedor de electrones, por ejemplo un radical carboxilo libre o funcionalmente modificado, por ejemplo un radical carboxilo esterizado, tal como un radical carbalcoxi, un radical nitrilo o un radical carbamilo.

25. Como compuestos reactivos insaturados entran en consideración por ejemplo los compuestos carbonilo α, β -insaturados, tales como por ejemplo los

30.



- 9 -

345736

4 OCT 1957

5. ácidos α , β -insaturados, las amidas α , β -insaturadas, por ejemplo la acrilamida, los ésteres α , β -insaturados, tal como por ejemplo el éster acrílico ó los nitrilos α , β -insaturados, tal como por ejemplo el acrilnitrilo.

10. 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 β -X-etílico, en caso dado C-alquilado y en la posición 2 un resto X'-metilo, en caso dado alquilado, 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.

15. 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.

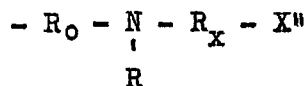
20. La condensación intramolecular (cierre del anillo) se efectúa en forma conocida, en caso dado en presencia de agentes de condensación básicos, tales como las aminas terciarias o bases inorgánicas, tales como carbonatos o hidróxidos de metal alcalino, y en caso dado con disolventes o diluyentes, a temperatura normal o más elevada, si es necesario en un recipiente cerrado bajo presión y/o bajo una atmósfera de gas
- 25.
- 30.

345736



inerte.

- Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste por ejemplo en condensar intramolecularmente una 1,2,3,4-tetrahydroquinolina que en la posición 2 lleva el resto de fórmula
- 5.



- en la que R_0 significa un resto metileno, en caso dado alquilizado, R_x un resto 1,2-etileno, en caso dado alquilizado, X'' un resto intercambiable por un radical amino y R tiene el significado indicado, y en el que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del anillo tetrahydroquinolinico están sin sustituir o sustituidos por alquilo.
- 10.

- Un resto intercambiable por un radical amino es, ante todo, un radical hidroxilo 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 básicos, por ejemplo bases orgánicas, tales como 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 bajo presión y/o bajo una atmósfera de gas inerte.
- 20.
- 25.

Otro procedimiento para la obtención de los



345736

4 OCT.

- nuevos compuestos consiste por ejemplo en condensar intramolecularmente una 2-Z-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 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 tetrahydroquinolinico están sin sustituir o sustituidas por alquilo, y el producto de condensación obtenido se reduce simultáneamente o a continuación.
- 5.
- 10.

- La condensación intramolecular (cierre de anillo) y la reducción se efectúan en la forma usual.
- 15.
- 20.
- 25.
- El radical formilo puede presentarse también en forma de sus derivados oxo funcionales, tal como por ejemplo de los acetales, acilados 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 borohidruro sódico o hidruro de litio-aluminio.

- En los compuestos obtenidos se pueden, dentro del margen de la definición de los productos finales, introducir, modificar o disociar sustituyentes. Tales modificaciones son por ejemplo las siguientes:
- 30.



345736

- a) en los compuestos obtenidos, que en el resto R contienen un radical carboxilo funcionalmente modificado, por ejemplo en los nitrilos, ésteres o amidas, se puede transformar éste en el radical carboxilo libre.
- 5.

La transformación se realiza en la forma usual, por ejemplo mediante hidrólisis, preferentemente en presencia de catalizadores ácidos o básicos y en caso dado en presencia de agentes de oxidación.

- b) En los compuestos obtenidos que en el resto R muestran un radical carboxilo libre, éste se puede transformar en sus derivados funcionales, tales como por ejemplo en un radical éster o amida.
- 10.

- Las transformaciones mencionadas se efectúan en la forma usual. Así se pueden transformar, por ejemplo, los ácidos carboxílicos libres obtenidos en los ésteres, por ejemplo, mediante reacción con un alcohol en presencia de un catalizador de esterificación, tal como de un ácido, por ejemplo de un ácido mineral, o mediante reacción con un compuesto diazo por ejemplo con un diazoalcano, o en las amidas, por ejemplo mediante reacción con amoniaco o con una amina y ulterior deshidrogenación de la sal amónica. Los radicales carboxilo libres se pueden transformar también a través de los haluros o los anhídridos en radicales carboxilo esterificados o amidados. Así se pueden transformar, por ejemplo, los ácidos libres, por ejemplo, mediante reacción con haluros del fósforo o del azufre, tales como cloruro tionílico, pentacloruro de fósforo o tribromuro de fósforo, o con haluros de ácido, en
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



345736 4 OCT

haluros de ácido o anhídridos. Los haluros y anhídridos de los ácidos se pueden transformar en los ésteres o amidas en la forma usual, por ejemplo mediante reacción con alcoholes o amoniaco aminas.

5. c) En los compuestos obtenidos se pueden transformar los radicales carboxilo funcionalmente mo dificados en otros grupos de esta clase. Así se puede transformar un radical ciano en un radical éster o ami da. La transformación se efectúa en la forma usual, por ejemplo mediante hidrólisis o alcoholisis en presencia de catalizadores ácidos o básicos, tales como por ejemplo ácidos Lewis, tal como trifluoruro de boro o cloruro de aluminio.
10. Además se puede transformar los radicales carboxilo esterificados en radicales carbamilo. Esta transformación se efectúa en la forma usual, por ejemplo mediante reacción con amoniaco o una amina.
15. d) En los compuestos obtenidos, que contienen un radical hidroxilo libre, se puede este eterar o acilar. La acilación se efectúa en la forma usual, por ejemplo mediante el empleo de ácidos carboxílicos por ejemplo ácidos carboxílicos, alifáticos o aralifáticos, o más ventajosamente con los derivados funcionales, ca paces de reacción de los mismos, tales como haluros especialmente los cloruros o anhídridos. La eteración 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, con forma de una de sus sales previamente tales como sales metólicas, por ejemplo de una sal de metalalcalino, tal
- 20.
- 25.
- 30.

345736



como la sal sódica.

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

10. f) 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.

15. g) 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.

20. h) En los compuestos acilamínicos obtenidos se pueden dissociar los restos acílicos en la forma usual, por ejemplo mediante hidrólisis, preferentemente en presencia de catalizadores ácidos o básicos.

25. Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma de sus sales, asimismo incluidas dentro del alcance de la presente invención.

30.

345736



- 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
5. 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
10. 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, lac málico, tártrico, cítrico, ascórbico, maleico,
15. hidroximaleico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico ó p-aminosalicílico, el ácido emboico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halogenobenzenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico,
20. la metionina, el triptofano, la lisina o la arginina.

- 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 se
- 25.
- 30.

345736

4 OCT 1951



tido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

5. Los compuestos que poseen los radicales carboxilo libres pueden formar también sales con las bases, ante todo las sales de aplicación terapéutica con bases, por ejemplo las sales con aminas orgánicas, o las sales de metal o las sales internas. Como sales de metal entran ante todo en consideración las sales de metal alcalino, tales como las sales sódicas o potásicas. La reacción de los ácidos libres a las sales se efectúa en la forma usual, por ejemplo mediante reacción con medios básicos correspondientes. De las sales se pueden liberar los ácidos libres en la forma usual, por ejemplo, mediante reacción con medios ácidos.
- 10.
- 15.

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

20. Las mezclas de racematos se pueden separar debido a las diferencias fisicoquímicas 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 o base formador de sales
30. con el compuesto racémico, y separación de las sales

34¹⁷5736



- obtenidas de esta manera, por ejemplo debido a su distinta solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antipodas por reacción de agentes adecuados. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son por ejemplo las formas D y L del ácido tártrico, ácido di-o-toluitártrico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido químicico. Ventajosamente se aísla el mas activo de los dos antipodas.
- 5.
10. Los nuevos compuestos se pueden presentar en caso dado también en forma de una mezcla de cis-tran-isómeros, por ejemplo de las cis- o bien tran-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.
20. 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 cualquiera etapa del procedimiento, por ejemplo de un compuesto 3-R-tetrahidropirazino Δ 1,2-g/quinolínico, tal como de un compuesto 3-R-4,4a, 5,6-tetrahidro-1H ó 3-R-1,2,4a,5-tetrahidro-6H-pirazino Δ 1,2-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 cuales los componentes de reacción se presentan en
- 25.
- 30.

345736



caso dado en forma de sus sales. —

5. Asi se puede por ejemplo formar in situ un producto de partida condensando una 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, que en la posición 1 contiene un resto β -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-NH₂. Se forman así intermediariamente las aminoalquil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas secundarias que entonces continúan reaccionando según la presente invención bajo cierre del anillo.
- 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.



- en la que R_x significa un resto 1,2-etileno, en caso dado alquilizado, y X₀ y X'₀ forman restos intercambiables por radicales amino, ante todo átomos de halógeno, o también forman juntos un radical epoxi. Aquí reacciona el compuesto de la fórmula anterior primeramente con
- 25.

345736

19
4 OCT 1944



uno de los dos átomos de nitrógeno bajo formación del producto intermedio que entonces condensa intramolecularmente de acuerdo con la presente invención.

La reacción se efectúa en la forma usual.

5. Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener, en caso de ser nuevos, según métodos conocidos.

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.

10.

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 al 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 tabletas, grageas, cápsulas, ungüentos, cremas, supositorios, o en forma líquida como soluciones (por ejemplo como elixires o jarabes), suspensiones o emulsiones. En caso dado

15.

20.

25.

30.

345736



5. 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.

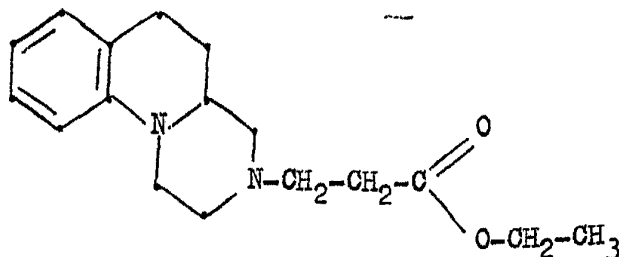
15. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

-Ejemplo 1-

20. Una solución de 7 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina, 7 g de acrilato de etilo y 0,1 cc de ácido acético glacial en 100 cc de tolueno absoluto se hierve durante 16 horas bajo reflujo. Se evapora entonces en vacío; el residuo se recoge en éter y se lava con solución saturada de sosa y con agua. La destilación del residuo etéreo en alto vacío da la 3-(2-carboetoxietil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina de fórmula

25.

345736



en forma de un aceite debilmente amarillo del p.eb. 160° (0,2 mm Hg). El hidrocioruro funde a 180-182°.

La 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:

5.

40 g de 2-(benzoilaminometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 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 obtengan cristales. La sustancia sólida se filtra en vacío, se seca y se recristaliza en etanol, con lo que se obtiene la 1-cloroacetil-2-(benzoilaminometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina en forma de cristales incoloros del p.f. 156-158°.

10.

15.

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

20.

345736



- a 100° después de enfriar se filtra de la sal común precipitada y se evapora en vacío. El residuo oleiginoso se hierve cuatro veces, cada una con 200 cc de éter de petróleo y el disolvente se separa por decantación. El residuo oleiginoso liberado del aceite de parafina se disuelve en caliente en un poco de etanol.
5. Al enfriar se precipita 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°.
10. 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.
15. 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 2 horas se separa por filtración se lava ulteriormente con dioxano, el filtrado se evapora en vacío, el residuo oleiginoso se recoge en cloruro 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 oleiginoso se destila
20. en alto vacío, con lo que se obtiene la 3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en forma de un aceite debilmente marrón del p.eb. 173-176° (0,05 mm Hg). El hidrocloreuro sinteriza a 203° y funde a 205-207° bajo descomposición.
- 25.
30. 20 g de 3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pi

- 23 -
345736

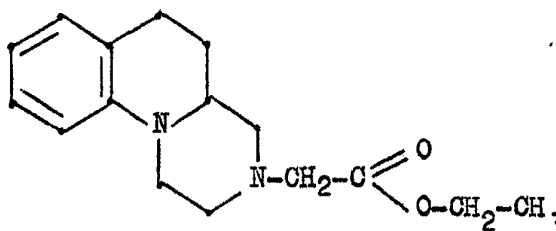


- razino/1,2-a/quinolina se disuelven en 100 cc de etanol y 50 cc de ácido acético glacial y se hidrogena en presencia de 1 g de carbón de paladio (10 %) hasta que se haya consumido la cantidad teórica de hidrógeno. Se
5. separa por filtración del catalizador, se evapora en vacío, el residuo se recoge en agua, se pone alcalino con amoniaco 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.eb. 126-133° (0,3 mm Hg), cuyo hidrocloruro funde a 192-194° bajo descomposición.
- 10.

-Ejemplo 2-

- Una solución de 7 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina y 3,8 g de trietilamina en
15. 100 cc de etanol se mezcla con 6,3 g de bromoacetato de etilo y se deja reposar durante 5 horas a temperatura ambiente. Se evapora entonces en vacío, el residuo se mezcla con solución de sosa fría como el hielo y se extrae con cloruro metilénico. La fase cloruro metilénica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se
20. evapora. El residuo suministra al destilar en alto vacío la 3-(carboetoximetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina de fórmula

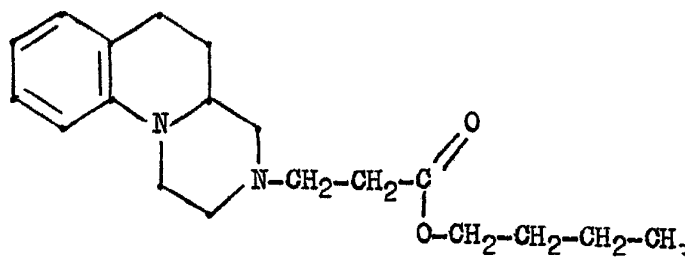
345736



en forma de un aceite débilmente amarillo del p.eb. 170° (0,2 mm Hg). El hidrocloreuro funde a 180-182° (descomposición).

-Ejemplo 3-

5. Una solución de 8 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, 8 g de acrilato de n-butilo y 0,1 cc de ácido acético glacial en 100 cc de tolueno se agita durante 16 horas a 100°. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en éter y se lava con solución saturada de sosa y con agua. La destilación del residuo etéreo en alto vacío suministra
10. la 3-(2-carbobutoxiethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula



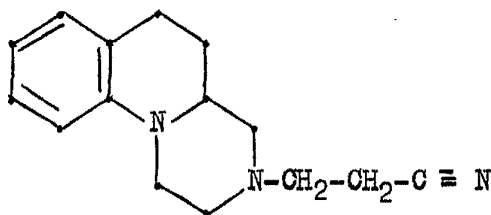
345736



en forma de un aceite débilmente amarillo del p.eb.
180-185° (0,2 mm Hg). El hidrocioruro funde a 194-195°
(descomposición).

-Ejemplo 4-

5. Una solución de 5 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, 4 g de acrilonitrilo y 0,1 mm de ácido acético glacial en 100 cc de tolueno absoluto se hierve durante 20 horas al reflujo. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en éter y se lava con solución saturada de sosa y con agua. La destilación del residuo etéreo en alto vacío suministra la
10. 3-(2-cianoetilo)-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.
185-187° (0,15 mm Hg). El hidrocioruro funde a 227-
229° (descomposición).

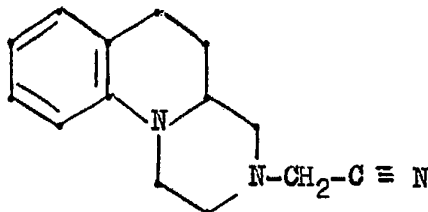
-Ejemplo 5-

20. Una solución de 30 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, 13,5 g de cloroacetónitrilo, y 18 g de trietilamina en 300 cc de etanol se deja reposar durante 48 horas a temperatura ambiente.

345736



5. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en cloruro metilénico y se lava con agua. La solución cloruro metilénica secada sobre sulfato sódico se separa por filtración y se evapora. El residuo esterec sólido se recristaliza en éter de petróleo. Se obtiene así la 3-(cianometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula



en forma de cristales incoloros del p.f. 75-77°.

10. El hidrocloreuro funde a 200-203° (descomposición).

-Ejemplo 6-

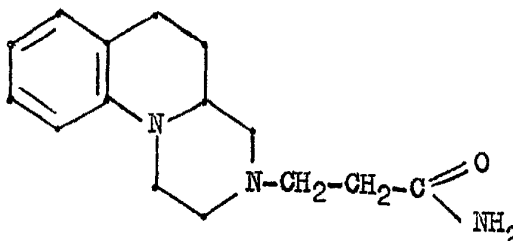
15. Una solución de 5 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina, 4 g de acrilamida y 0,1 cc de ácido acético glacial en 100 cc de tolueno absoluto se hierve durante 20 horas al reflujo. La mezcla de reacción se recoge en 200 cc de cloruro metilénico, se agita con solución saturada de sosa y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo sólido se recristaliza en etanol-éter de petróleo y se obtiene la 3-(2-carbamil-etil)-2,3,4,

20.

345736



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



en forma de cristales incoloros del p.f. 139-140°.

El hidrocioruro funde a 185-190° (descomposición).

5.

-Ejemplo 7-

Tabletas conteniendo 50 mg de hidrocioruro de la 3-(2-carboetoxi-etilo)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina se pueden obtener por ejemplo con la composición siguiente:

10.

Composición por tableta

Hidrocioruro de la 3-(2-carboetoxi-etil)-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	<u>1 mg</u>
	200 mg

38
345736



Preparación

5. El hidrocloreuro de la 3-(2-carboetoxi-etil)-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 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 secado 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 hidrocloreuros descritos en los ejemplos anteriores, especialmente el hidrocloreuro de la 3-(2-carbamiletíl)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-piperazino[1,2-a]quinolina.

- N O T A -

20. Describas 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 fechas y números siguientes: 5 de octubre de 1966, No. 14363/66; 2 de febrero de 1967,

345736



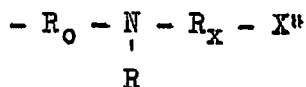
No. 1561/67 y, 11 de agosto de 1967, No. 11363/67; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 2,3,4,4a,5,6-HEXAHIDRO-1H-PIRAZINO[1,2-a]QUINOLINA"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1a.- "Procedimiento para la obtención de 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 están sin sustituir o sustituidos por alquilo y que en la posición 3 muestran un resto hidrocarburo alifático, sustituido por un radical carboxilo libre o funcionalmente modificado, 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 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, o en una 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, que en la posición 1 lleva un resto β -X-etílico, en caso dado C-alquilizado, y en 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 parte heterocíclica del anillo tetrahydroquinolinico están sin sustituir o sustituidos por
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- 30 -
345736



alquilo, se condensan intramolecularmente, ó una 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, que en la posición 2 lleva el resto de fórmula



5. en la que R_0 significa un resto metileno, en caso dado alquilizado, R_x 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
10. sin sustituir o sustituidos por alquilo, se condensan intramolecularmente, ó una 2-Z-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, que en la posición 1 muestra un resto Z'-metílico, en caso dado alquilizado, significando uno de los restos Z y Z' un resto 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 tetrahydroquinolinico están sin
15. sustituir o sustituidos por alquilo, se condensan intramolecularmente y el producto de condensación obtenido se reduce simultáneamente o a continuación y, si se desea, en los compuestos obtenidos se introducen, dentro del margen de la definición de los productos
20. 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
- 25.



345736

descomponen en los antipodas ópticos y/o si se desea, los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales, o las sales obtenidas en los compuestos libres o en otras sales.

5. 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 están 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 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, que en la posición 1 lleva un resto β -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 y en la que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del sistema de anillo tetrahydroquinolinico 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 antipodas 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.
- 25.
- 30.



345736

OCT. 1931

- 3a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el resto R se introduce mediante ésteres capaces de reacción.
5. 4a.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplea un éster de un hidrácido halogenado.
10. 5a.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplea un éster del ácido clorhídrico o bromhídrico.
- 6a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el resto R se introduce mediante compuestos insaturados reactivos.
15. 7a.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque como compuestos insaturados reactivos se emplean compuestos carbonilo α, β -insaturados.
20. 8a.- Procedimiento según la reivindicación 2, 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-.
25. 9a.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 8, 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-.
30. 10a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción del producto de condensación se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado.

345736



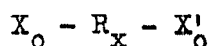
4 OCT 1961

- 11a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 10, caracterizado porque la reducción del producto de condensación se efectúa con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, níquel o platino.
- 5.
- 12a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de compuestos en los que X^u significa un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción.
- 10.
- 13a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 12, caracterizado porque se parte de compuestos en los que X^u significa un átomo de halógeno.
- 15.
- 14a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 13, 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.
- 15a.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 14, caracterizado porque una 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, que en la posición 1 contiene un resto β -Y-etílico, en caso dado C-alquilizado, y en la posición 2 un resto Y'-metílico, en la que Y e Y' significan restos intercambiables por radicales amino, y R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y en la que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del anillo tetrahydroquinolínico están sin sustituir o sustituidos por alquilo, se condensa con una
- 25.
- 30.

amina de fórmula R-NH₂.

345736

5. 16a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 14, caracterizado porque una 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, que en la posición 2 lleva un resto R-NH-metilico, en caso dado C-alquilizado, donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y en la que los átomos de carbono de la parte heterocíclica del anillo tetrahidroquinolinico están sin sustituir o sustituidos por alquilo, se hacen reaccionar
10. con un compuesto de fórmula



en la que R_x significa un resto 1,2-etileno, en caso dado alquilizado y X₀ y X'₀ son restos intercambiables por radicales amino.

15. 17a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 10 hasta 14 y 16, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que en el resto R llevan un radical carboxilo funcionalmente modificado, éste se transforma en el radical carboxilo libre.

20. 18a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 10 hasta 14 y 16, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que en el resto R llevan un radical carboxilo libre, éste se transforma en sus derivados funcionales.

25. 19a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 10 a 14 y 16, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que en el resto R llevan un

345736

4 OCT.



radical carboxilo funcionalmente modificado, éste se transforma en otros radicales de esta clase.

5. 20a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 9 y 15, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que en el resto R llevan un radical carboxilo funcionalmente modificado, éste se transforma en el radical carboxilo libre.

10. 21a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 9 y 15, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que en el resto R llevan un radical carboxilo libre, éste se transforma en sus derivados funcionales.

15. 22a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 9 y 15, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que en el resto R llevan un radical carboxilo funcionalmente modificado, éste se transforma en otros radicales de esta clase.

20. 23a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que contienen un radical hidroxilo libre, este se eterea o acila.

25. 24a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que contienen un radical hidroxilo acilado, éste se disocia al radical hidroxilo libre.

30. 25a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que en un anillo aromático muestran restos de alcoxi, éstos se hidrolizan a radicales hidroxilo libres.

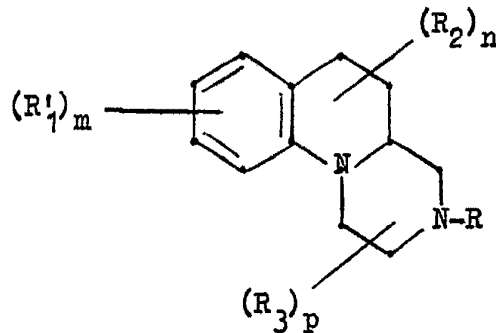


345736

26a.- Procedimiento según una de las reivin-
dicaciones 1 a 22, caracterizado porque en los compues-
tos obtenidos que contienen radicales amino libres es-
tos se acilan.

5. 27a.- Procedimiento según una de las reivin-
dicaciones 1 a 22, caracterizado porque en los compues-
tos obtenidos que contienen radicales acilamino estos
se hidrolizan a radicales amino libres.

10. 28a.- Procedimiento según una de las reivin-
dicaciones 1 hasta 27, caracterizado porque para la
obtención de los compuestos de fórmula



15. en la que R_1 significa un radical de alquilo inferior
o alcoxi, el resto trifluorometilo, el radical hidróxi-
lo un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R_2 y
 R_3 significan restos de alquilo inferior o especialmen-
te hidrógeno, m, n y p representan números enteros in-
feriores a 3 y R significa un resto hidrocarburo alifá-
tico sustituido por un radical carboxilo libre, este-
rificado o amidado, o un radical ciano, se emplean pro

345736

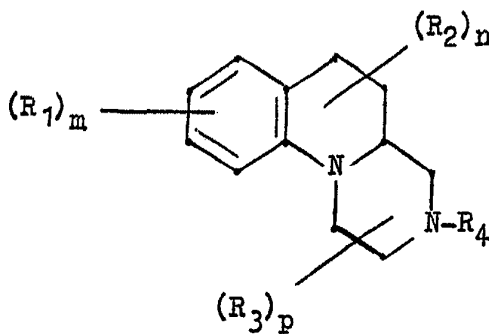


4 OCT. 1967

ductos de partida adecuados.

29a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 hasta 9, 15 y 20 hasta 22, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula

5.



10.

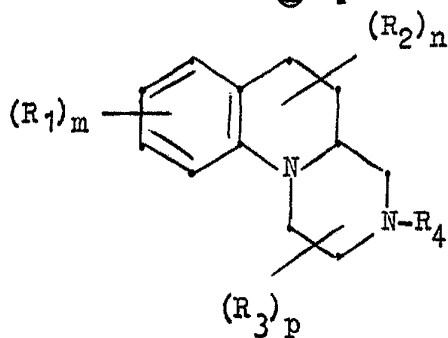
en la que R₁ significa un resto de alquilo inferior o alcoxi, un resto trifluorometilo, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R₂ y R₃ significan restos de alquilo inferior o átomos de hidrógeno, m, n y p representan números enteros inferiores a 3, y R₄ significa un resto alquilo inferior, sustituido por un radical carbamilo o un radical ciano, se emplean productos de partida adecuados.

15.

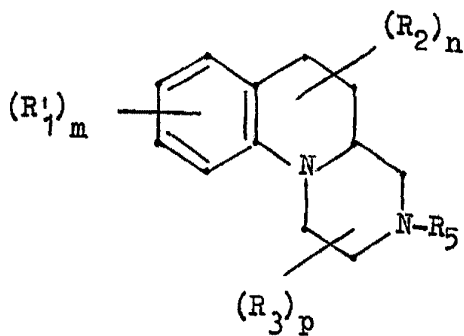
30a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 10 a 14, 16 a 19 y 23 a 27, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula

345736

4 OCT. 1967



5. en la que R_1 significa un resto de alquilo inferior o alcoxi, un resto de trifluormetilo, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R_2 y R_3 significan restos de alquilo inferior o átomos de hidrógeno, m , n y p representan números enteros inferiores a 3, y R_4 significa un resto alquilo inferior, sustituido por un radical carboxilo, un radical carbalcoxi, un radical carbamilo o un radical ciano, se emplean productos de partida adecuados.
10. 3^{ra}.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula



345736

4 OCT

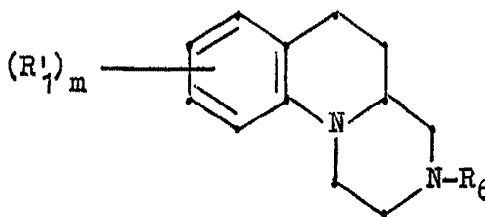


en la que R_1 significa un resto alquilo inferior o alcoxi, el resto trifluormetilo, el radical hidroxilo, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R_2 y R_3 significan restos alquilo inferior o hidrógeno, m, n y p representan números enteros inferiores a 3 y R_5 un resto alquilo inferior sustituido por un radical carboxilo o un radical carbalcoxi inferior, se emplean productos de partida adecuados.

5.

10.

32ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 27, 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, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, m un número entero a 3 y R_6 significa un resto de alquilo inferior sustituido por un radical carboxilo o un radical carbalcoxi inferior, se emplean productos de partida adecuados.

20.

33ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 27, caracterizado porque para la ob

345736

4 OCT 1961



tención de la 3-(2-carboetoxietil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina se emplean productos de partida adecuados.

5. 34^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizado porque para la obtención de la 3-(2-carbamiletíl)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina se emplean productos de partida adecuados.

10. 35^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 9, 15, 20 a 22 y 29, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma libre.

15. 36^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 9, 15, 20 a 22 y 29, caracterizado por que los nuevos compuestos se obtienen en forma de sus sales.

37^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 10 a 14, 16 a 19, 23 a 28 y 30 a 33, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma libre.

20. 38^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 10 a 14, 16 a 19, 23 a 28 y 30 a 33, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma de sus sales.

25. 39^a.- Procedimiento según la reivindicación 34, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma libre.

40^a.- Procedimiento según la reivindicación 34, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma de sus sales.

- 41 -
345736

40



4^{ta}. - "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 41 hojas escritas a máquina por una sola cara.

4 OCT. 1967

Madrid

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

BOMEL ACEBO Y MOLLE
Firmado: F. Hernández Ruiz