

345737
PATENTE DE INVENCION

Case 6025/L-3/X.
=====

345737



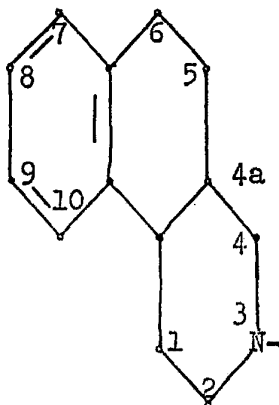
Memoria Descriptiva

sobre:

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

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,



345737

I,

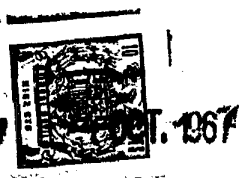
5. en las cuales los átomos de carbono sustituibles en los anillos heterocíclicos están sin sustituir o sustituidos por alquilo, y que en la posición 3 muestran un resto hidrocarburo R alifático, cicloalifático-alifático o aralifático que en la posición α solo lleva hidrógeno y/o átomos de carbono, sustituidos por un radical oxo y en caso dado aún ulteriormente sustituidos.

10. Bajo radicales oxo se entienden, arriba y a continuación, los radicales oxo aldehídicos o ante todo los cetónicos.

15. Como restos hidrocarburo alifáticos, o bien alifáticos de los restos hidrocarburo cicloalifático-alifáticos y aralifáticos son de mencionar ante todo los restos de alquilo inferior, tales como los restos de etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo.

20. Las partes cicloalifáticas de los restos hidrocarburo cicloalifático-alifáticos son ante todo los restos de cicloalquilo inferior o cicloalqueno, tales como por ejemplo los restos ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, los restos ciclopent-

345737



tenilo o ciclohexenilo.

5. Los restos hidrocarburo cicloalifático-alifáticos son por lo tanto, ante todo los restos de cicloalquilo-alquilo ó cicloalquenilo-alquilo, tales como por ejemplo los restos de ciclopentilo- o ciclohexilo-etilo, ciclopentenilo- ó ciclohexenilo-etilo.

10. Las partes aromáticas de los restos aralifáticos son ante todo los restos arilo, tales como los restos fenilo. Como restos aralifáticos entran por lo tanto ante todo en consideración los restos alquilo, tales como los restos de fenil-alquilo inferior, tal como por ejemplo el resto fenil-etilo ó fenil-propilo.

15. Los restos mencionados pueden llevar en caso dado ulteriores sustituyentes.

20. Así, pueden por ejemplo las partes aromáticas de los restos aralifáticos estar sin sustituir, o estar mono- o polisustituídos. Como sustituyentes son de mencionar aquí: los restos de alquilo inferior, por ejemplo los arriba 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 metiléndioxi, 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

25.

30.

345737



- ejemplo aquellos en consideración en los que el 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 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 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 tero-butiloxi - ó etoxi-fórmico.
- 5.
- 10.
- 15.

Las partes cicloalifáticas de los restos hidrocarburo cicloalifático-alifáticos pueden estar sin sustituir, o estar mono- ó polisustituídas. Sustituyentes son aquí ante todo los restos de alquilo inferior, por ejemplo los arriba mencionados, o los endo-alquilénicos en caso dado sustituidos por alquilo inferior, tales como por ejemplo los restos 1,2-etileno, 1,2-propileno ó 1,3-propileno.

20.

Los nuevos compuestos pueden estar ulteriormente sustituidos.

25.

Así pueden por ejemplo el anillo bencénico del núcleo pirazinoquinolínico estar sin sustituir o mono- o polisustituido, por ejemplo por los radicales mencionados más arriba para los restos aromáticos.

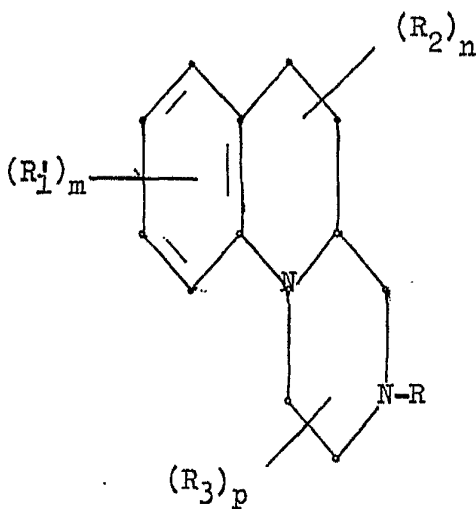
30.

345737



Los anillos heterocíclicos del núcleo pirazinoquinolínico están sin sustituir o sustituidos por alquilo. Como radicales de alquilo entran por ejemplo en consideración los arriba mencionados.

- 5. 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.
- 10.
- 15.
- 20. Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula,



II ,

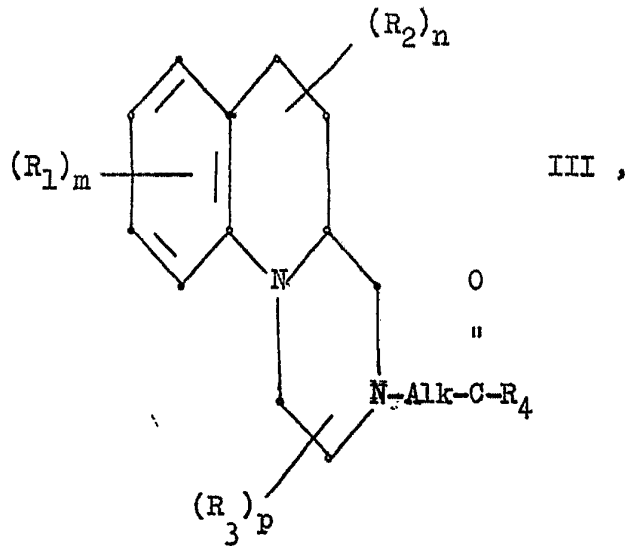
345737



5. 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 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.

Especialmente valiosos son los compuestos de fórmula,

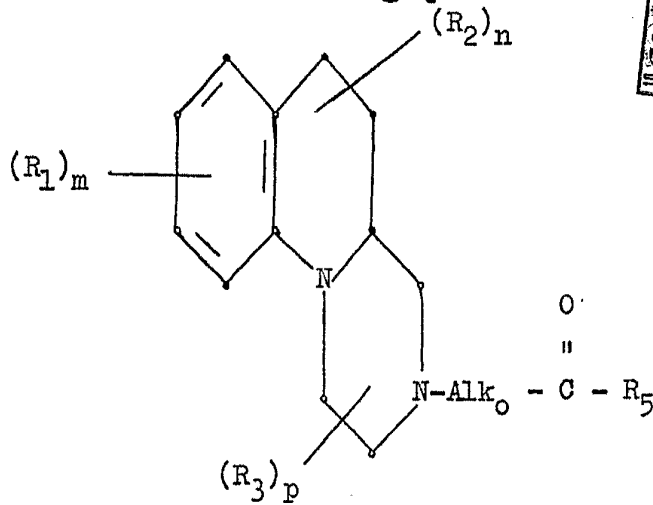
10.



15. en la que R_1 significa un resto alquilo inferior, alcoxi o trifluormetilo ó un átomo de halógeno, especialmente un átomo de hidrógeno, R_2 , R_3 , m, n y p tienen los significados indicados, R_4 significa un resto alquilo inferior o un resto arilo, siendo el resto arilo ante todo un resto fenilo, en caso dado sustituido y "alk" representa un resto alquilen inferior, ante todo el resto etileno-(1,2).

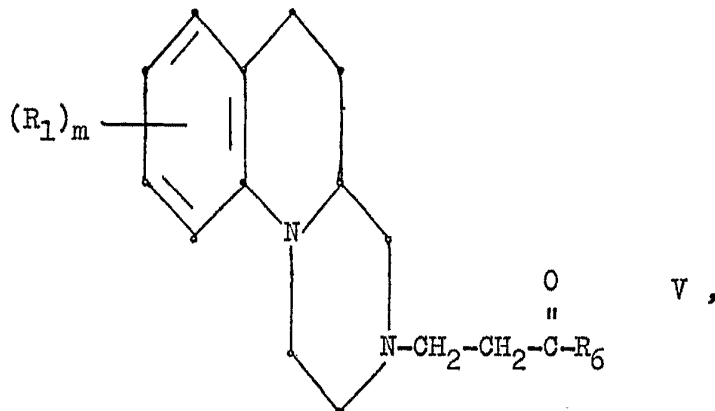
20. Especialmente dignos de mención son los compuestos de fórmula,

345737

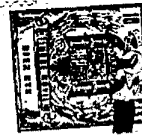


5. en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado arriba -
 indicado, "alk_o" representa un resto alquileo infe-
 rior, que separa el átomo de carbono del carbonilo por
 dos átomos de carbono del nitrógeno, ante todo el res
 to etileno-1,2, R_5 significa un resto alquilo infe-
 rior, ante todo el resto metilo o un resto fenilo, -
 en caso dado sustituido, y m, n y p tienen el signi-
 ficado indicado en la fórmula II.

10. Especial actividad tienen los com
 puestos de fórmula,



345737



4 OCT. 1967

en la que R_1 y m tienen el significado indicado en la fórmula III y R_6 significa un resto metilo o fenilo, en caso dado sustituido.

Se ha de mencionar especialmente

5. la 3-(3-oxobutil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino [1,2-a]quinolina, que, por ejemplo en forma de su hidrocioruro, en administración oral en dosis de 10 mg/kg/día muestra un destacado efecto reductor de la presión sanguínea.
10. 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 sustituidos 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.
15. 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 benzeno- ó tolueno- sulfónicos, de los ácidos alquilsulfónicos ó del ácido sulfúrico.
20. La reacción se efectúa en la for-
- 25.
- 30.



345737

ma usual, convenientemente en presencia de un agente de condensación básico.

5. 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.

Un radical activador de un enlace múltiple es, por ejemplo, un resto atraedor de electrones, por ejemplo un radical oxo.

10. Como compuestos reactivos insaturados entran en consideración los compuestos de carbonilo α, β -insaturados, tales como por ejemplo la cetona metilvinílica.

15. Otra posibilidad para la obtención de los nuevos compuestos consiste en condensar intramolecularmente una 1,2,3,4-tetrahidroquinolina que - en la posición 1 lleva un resto ϕ -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 tetrahidroquinolínico están sin sustituir o sustituidos por alquilo.

20. 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 ha-
25. 30.



345737

OCT. 1961

logenados, o también un radical amino de fórmula -
RNH-.

La condensación intramolecular -
(cierre del anillo) se efectúa en forma conocida, en
5. caso dado en presencia de agentes de condensación -
ácidos o básicos, tales como ácidos fuertes, por ejem-
plo ácidos minerales, tales como el ácido clorhídri-
co o el ácido sulfúrico, o bases orgánicas, tales co-
mo las aminas terciarias o bases inorgánicas, tales co-
10. mo carbonatos o hidróxidos de metal alcalino, y -
en caso dado con disolventes o diluyentes, a tempera-
tura normal o más elevada, si es necesario en un re-
cipiente cerrado bajo presión y/o bajo una atmósfera
de gas inerte.

15. Otro procedimiento para la obten-
ción de los nuevos compuestos consiste por ejemplo -
en transformar en una 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pira-
zino[1,2-a]quinolina, en la que los hidrocarburos -
sustituibles de los anillos heterocíclicos están sin
20. sustituir o sustituidos por alquilo, y que en la po-
sición 3 posee un resto R_x transformable en el resto
R definido al principio, el resto R_x en R.

Un resto R_x transformable en R es,
por ejemplo, un resto hidrocarburo alifático, cicloa-
25. lifático-alifático o aralifático correspondiente, que
contiene un radical carbonilo funcionalmente modifi-
cado y, en caso dado, aún ulteriormente sustituido.

Un radical carbonilo funcionalmen-
te modificado es, ante todo, un radical transforma-
30. ble por hidrólisis en un radical carbonilo. Tales -

345737



- radicales son por ejemplo los radicales tiocarbonilo; los radicales carbonilo acetalizados, cetalizados o acilalizados, los radicales carbonilo tioacetalizados o tiocetalizados, los radicales aril-, alquil- ó aral
5. quilhidrazinometilénicos, los radicales semicarbazin metilénicos, los radicales hidroximinometilénicos o los radicales dihalogenometilénicos, tales como el radical dicloro- ó dibromo-metilénico, o los correspondientes éteres enólicos o enaminas.
10. La hidrólisis de los radicales - mencionados se efectúa en la forma usual, preferente mente en presencia de catalizadores ácidos, tales como ácidos, por ejemplo los hidrácidos halogenados, - tales como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídri
15. co. Los radicales dihalogenometilo pueden hidrolizarse también en presencia de catalizadores básicos, tales como hidróxidos o carbonatos alcalinos. Para la hidrólisis de los radicales tiocarbonílicos se - trabaja ventajosamente en presencia de agentes desul
20. furadores, tales como óxidos o sales de metal pesado, por ejemplo compuestos de plomo, plata o mercurio, o de agentes de oxidación, tales como dióxido de selenio, agua oxigenada, ferricianuro potásico o ácido - nítrico.
25. R_x puede ser también un resto hidrocarburo correspondiente, alifático, cicloalifático- alifático o aralifático, que lleva un radical hidroxilo y en caso dado puede estar ulteriormente sustituido, que por oxidación se puede transformar en R.
30. La oxidación se efectúa en la for



345737

- ma usual, por ejemplo mediante tratamiento con agentes de oxidación, por ejemplo con compuestos de cromo (VI), tales como el ácido crómico o trióxido de cromo/piridina, hipohalogenitos, tales como el hipoclorito de terc.butilo, sales cúpricas, por ejemplo el sulfato de cobre, óxido de bismuto, o, por ejemplo, según el método de Oppenauer, por ejemplo, mediante tratamiento con cetonas, tales como alcanones inferiores, por ejemplo acetona, cicloalcanonas, tales como ciclohexanona o quinonas en presencia de catalizadores adecuados, tales como sales metálicas, especialmente las sales de aluminio, de alcoholes inferiores ramificados, tales como aluminio-terc.butilato o isopropilato de aluminio o fenolatos de aluminio.
- 5.
- 10.
15. R_x puede ser además un resto hidrocarburo correspondiente, alifático, cicloalifático-alifático o aralifático que muestra un triple enlace alifático carbono-carbono, en caso dado sustituido, que mediante adición de agua al triple enlace se puede transformar en R.
20. El adosamiento de agua al triple enlace se efectúa preferentemente en presencia de catalizadores adecuados, tales como sales de mercurio, por ejemplo el sulfato de mercurio o bien el mercurio y el ácido sulfúrico.
25. R_x puede ser también un correspondiente resto transformable en R mediante reactivos metal-orgánicos. Un resto de estos es, por ejemplo, un resto hidrocarburo correspondiente alifático, cicloalifático-alifático o aralifático sustituido por
- 30.

345737



5. un resto R_z , en caso dado anteriormente sustituido, significando R_z un radical carboxilo libre, en forma de sal o funcionalmente modificado, transformable por reactivos metal-órganos en un radical carbonilo orgánicamente sustituido, tal como, por ejemplo, el radical ciano, el radical anhídrido de ácido, el radical halógeno-carbonilo, el radical carbalcoxi o el radical carbamido.

10. La reacción con un compuesto metal-orgánico se efectúa en la forma usual.

15. Como compuestos metal-orgánicos de la clase arriba mencionada entran por ejemplo en consideración los compuestos de fórmula R_o -Mg-Hal, en la que R_o significa un resto hidrocarburo correspondiente, en caso dado sustituido, y Hal es un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo. Al emplear haluros de ácido se reacciona ventajosamente con compuestos de fórmula $(R_o)_2Zn$ ó especialmente $(R_o)_2Cd$. Además, se puede emplear como compuesto metal-orgánico, especialmente para la reacción con nitrilos, ácidos carboxílicos o bien carboxilatos, un compuesto de fórmula R_oMe , en la que R_o tiene el significado de arriba y Me es un metal adecuado del primer grupo principal del sistema periódico, por ejemplo sodio, 20. o ante todo litio. La reacción se efectúa en la forma usual, ventajosamente en un disolvente inerte, - tal como éter, por ejemplo dietiléter o tetrahydrofurano. 25.

30. En los compuestos obtenidos se pueden, dentro del margen de la definición de los -

345737



productos finales, introducir, modificar o disociar sustituyentes.

Tales modificaciones son por ejemplo las siguientes:

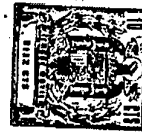
5. a) En los compuestos obtenidos, - que contienen radicales hidroxilo libres, se pueden estos eterar o acilar. La acilación se efectúa en la forma usual, por ejemplo mediante reacción con ácidos carboxílicos alifáticos o bien aromáticos, tales como ácidos de alcano inferior ó ácidos benzoicos, o más ventajosamente con los derivados funcionales, capaces de reacción, de los mismos, tales como haluros o anhídridos. La 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.
10. b) En los compuestos obtenidos, - que contienen un radical hidroxilo acilado, se puede éste disociar el radical hidroxilo libre. Radicales hidroxilo acilados son por ejemplo los arriba mencionados. La disociación se efectúa por ejemplo hidrolíticamente, según la conveniencia catalizando ácido o básico, por ejemplo con sosa caústica.
15. 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 -
- 20.
- 25.
- 30.

345737

de metal ligero, tal como bromuro de aluminio o bromuro de bromo.

- 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 obtienen 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 álcalis 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, acéti
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

345737



4 OCT. 1961

- co, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascórbico, maleíco, hidroxi-
leico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico ó p-amino-salicílico, 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.

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 liberan 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.

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

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

345737

4 OCT. 1967

- 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 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 antípodos - 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 canfer sulfónico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más activo de los dos antípodos.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los nuevos compuestos se pueden presentar en caso dado también en forma de una mezcla de cis- y trans-isómeros. 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 cromatográfica y/o cristalización fraccionada.
- 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 cualquier etapa del procedimiento, y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, 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
- 25.
- 30.

345737



4 OCT. 1961

las 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 condensado una 1,2,3, 4-tetrahidro-quinolina, que en la posición 1 contiene un resto β -Y-etílico, en caso dado C-alkilizado, 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 tetrahidroquinolínico están sin sustituir o sustituidos por alquilo, con una amina de fórmula R-NH₂. Se forman así intermediariamente las aminoalquil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas secundarias que entonces continúan reaccionando, según la presente invención, bajo cierre del anillo.

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.

- Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los productos finales mencionados especialmente al principio, y muy especialmente a los productos finales especialmente destacados.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear por ejemplo en forma de preparados farmacéuti



345737

- cos 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, farmacacéutico, 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 tabletas, grageas, cápsulas, ungüentos, cremas, supositorios, o en forma líquida como soluciones (por ejemplo como elixires o jarabe), suspensiones o emulsiones.

- 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.

- 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.

- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas

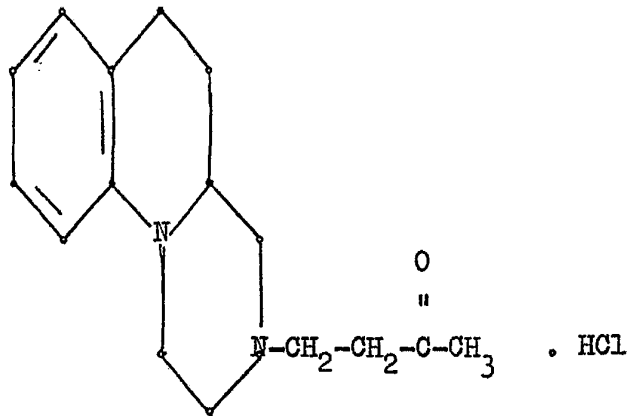
345737



se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1 -

- Una solución de 9,4 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en 100 cc de benceno absoluto se mezcla con 3,9 g de metil-vinilcetona y se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. Se evapora entonces en vacío, el residuo oleaginoso se recoge en 5 cc de etanol, se mezcla con ácido clorhídrico etanólico hasta que la reacción sea débilmente ácida y se agrega éter hasta que comience a enturbiar. Después de breve tiempo cristaliza el hidrocloreto de la 3-(3-oxobutil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidrocloruro de la 3-(3-oxobutil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula,



que recristalizado de alcohol-éter funde a 181-182° bajo descomposición.

- La 3-(3-oxobutil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina libre se puede obtener en la forma usual del hidrocloreto y representa un aceite viscoso.



345737

La 2,3,4,4a,5,6-tetrahidro-1H-pirazi-

zino-1,2-a⁷quinolina empleada como producto de parti-
da se puede obtener de la manera siguiente:

- 40 g de 2-(benzoilaminometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 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 cloroacético 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 obtienen la 1-cloroacetyl-2-(benzoilaminometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en forma de cristales incoloros del p.f. 156-158°.
- 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 filtra de la sal común precipitada y se evapora en vacío. El residuo oleaginoso se hierve cuatro veces, cada una con 200 cc de éter de petróleo y el disolvente se separa por decantación. El residuo oleaginoso liberado del aceite de parafina se disuelve en caliente en un poco de etanol. Al enfriar se precipita la 1-oxo-3-benzoil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino-1,2-a⁷quinolina en forma de cristales incoloros del p.f. 127-129°.

345737

- 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. 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
5. ulteriormente con dioxano, el filtrado se evapora en vacío, el residuo oleaginoso 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 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 en forma de un aceite débilmente marrón del p.eb. 173-176° (0,05 mm Hg).
10. El hidrocloruro sinteriza a 203° y funde a 205-207° bajo descomposición.
15. 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. 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 -
20. do y se extrae con cloruro metilénico. El residuo -
- 25.
- 30.

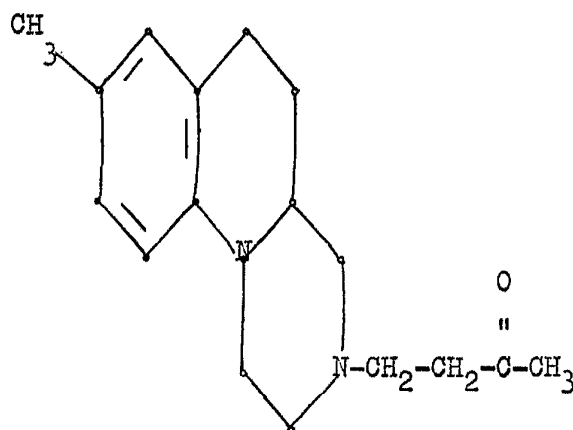
- 23 -
345737



5. cloruro metilénico se destila en alto vacío. ^{207. 1987} 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 hidrocioruro funde a 192-194° bajo descomposición.

Ejemplo 2 -

10. Una solución de 10 g de 8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina - en 150 cc de benceno absoluto se mezcla con 5 g de - metil-vinilcetona y se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye entonces con 150 cc de etanol absoluto, se ajusta con ácido clorhídrico etanólico 8N a un pH de 4, se evapora en vacío y el residuo sólido se cristaliza en etanol-éter. Se obtiene así el hidrocioruro de la 3-(3-oxobutil)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula,



20. en forma de cristales incoloros del p.f. 157-159° - (descomp.).
- La 8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino-[1,2-a]quinolina, empleada como material

345737

de partida, se puede obtener como sigue:

- 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 -
5. Raney en un autoclave de 5 L a 120 atmósferas y 116°. Después de enfriar se separa por filtración del catalizador, se evapora a un volumen de 1,5 L, se enfría y los cristales precipitados se aspiran en vacío. Se obtiene así la 2-(benzoilaminometil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-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 enérgicamente con una solución de 138 g de cloruro cloroacético en 500 cc de dioxano absoluto. Se agita aún durante 3 horas a temperatura ambiente, se mezcla entonces con 3 L de agua y los cristales precipitados se aspiran en vacío. Después de haber lavado la sustancia sólida con agua se recibe este 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-tetrahidro-quinolina en forma de cristales prácticamente incoloros del p.f. 127-129°.
15. 20. 25. 30. 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 -

- 25 -
345737



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 veces, cada una con 1L de éter de petróleo. La capa 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 la cristalización. Se obtiene así la 1-oxo-3-benzoil-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°.

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-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 6 horas a 100° se enfría en el baño de hielo y se mezcla, gota a gota, con 100 cc de agua. Después de agitar durante dos horas se separa por filtración, se lava 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 en forma de un aceite débilmente amarillo del p. eb. 140-145° (0,07 mm Hg). El hidrocloreuro funde bajo descomposición a 126-128°.

30. 95 g de 3-bencil-8-metil-2,3,4,4a,

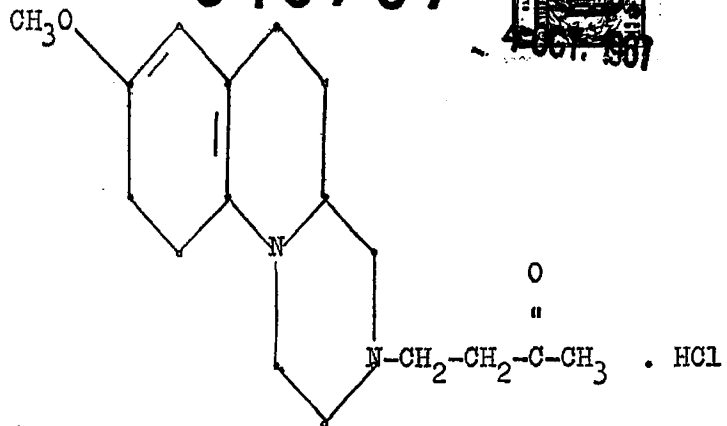
345737

- 5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina se disuelven en 500 cc de etanol, se mezcla con 250 cc de ácido acético glacial y 30 cc de ácido clorhídrico etanólico 8N y en presencia de 4 g de paladio-carbón (10%) se hidrogena hasta consumir la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa del catalizador por filtración, se evapora en vacío, el residuo se mezcla con agua de hielo y con sosa cáustica 10N se pone alcalino. La base se extrae con cloruro metilénico, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío. El residuo cloruro metilénico suministra, al destilar en alto vacío, la 8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en forma de un aceite débilmente amarillo del p.eb. 95-100°. (0,07 mm Hg). El hidrócloruro funde a 186-188°.
5. (10%) se hidrogena hasta consumir la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa del catalizador por filtración, se evapora en vacío, el residuo se mezcla con agua de hielo y con sosa cáustica 10N se pone alcalino. La base se extrae con cloruro metilénico, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío. El residuo cloruro metilénico suministra, al destilar en alto vacío, la 8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en forma de un aceite débilmente amarillo del p.eb. 95-100°. (0,07 mm Hg). El hidrócloruro funde a 186-188°.
10. La base se extrae con cloruro metilénico, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío. El residuo cloruro metilénico suministra, al destilar en alto vacío, la 8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en forma de un aceite débilmente amarillo del p.eb. 95-100°. (0,07 mm Hg). El hidrócloruro funde a 186-188°.
15. El hidrócloruro funde a 186-188°.

Ejemplo 3 -

- Una solución de 7 g de 8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina en 70 cc de benceno absoluto se mezcla con 2,92 g de metilvinilcetona y se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. Se mezcla entonces con ácido clorhídrico etanólico 8N hasta un pH 3-4. Los cristales precipitados se separan por filtración y se recristaliza en etanol-éter. Se obtiene así el hidrocloreuro de la 3-(3-oxo-butil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula,
20. 70 cc de benceno absoluto se mezcla con 2,92 g de metilvinilcetona y se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. Se mezcla entonces con ácido clorhídrico etanólico 8N hasta un pH 3-4. Los cristales precipitados se separan por filtración y se recristaliza en etanol-éter. Se obtiene así el hidrocloreuro de la 3-(3-oxo-butil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula,
25. Se obtiene así el hidrocloreuro de la 3-(3-oxo-butil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula,

345737



que funde a 198-200° bajo descomposición.

La 8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:

5. 100 partes de 2-(benzoilamino-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y 27,5 g - de piridina absoluta se disuelven en 1000 cc de dioxano absoluto y a temperatura ambiente se mezcla agitando enérgicamente con una solución de 41,25 g de -
10. cloruro cloroacético en 150 cc de dioxano absoluto. Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, se deja reposar durante 12 horas, se filtra y se mezcla con tanta agua hasta que la solución enturbie. Al inyectar se precipitan abundantes cristales. Es-
15. tos se aspiran en vacío después de enfriar, se lavan con agua y se disuelven en cloruro metilénico. La - solución cloruro metilénica se evapora a un volumen de 500-600 cc, se mezcla en caliente con éter de petróleo hasta que se separen en forma cristalina unos
20. cristales marrón claro. Estos se aspiran en vacío se secan y se obtiene así la 1-cloroacetyl-2-(benzoila-



345737

minometil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina en forma de cristales débilmente marrón del p.f. 133-135°.

- 55 g de este compuesto se disuel-
5. ven en 110 cc de dimetilformamida y agitando se vierte en el plazo de 30 minutos, gota a gota, 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 terminado el desarrollo de hidrógeno se
 10. 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 secada sobre sulfato sódico se evapora en el vaporizador de rotación en vacío a 50°. El residuo se recoge en etanol, se enfria, con lo que cristaliza la 1-oxo-3-benzoil-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexa hidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina del p.f. 118-120°.
 - 15.

- Una suspensión de 21,6 g de hidru
20. ro de litio aluminio en 950 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-benzoil-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 enfria en un baño
 25. de hielo y se mezcla, gota a gota, con 36 cc de agua. Después de agitar durante dos horas se filtra, se lava ulteriormente con dioxano, el filtrado se evapora en vacío, el residuo oleginoso se recoge en éter y -
 30. se deja cristalizar. Después de filtrar se obtiene la 3-bencil-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pira-

345737



zino/1,2-a/quinolina en forma de cristales débilmente marrón del p.f. 76-77°.

5. 60 g de 3-bencil-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-pirazino/1,2-a/quinolina se disuelven en 300 cc de etanol, se mezcla con 136 cc de ácido acético glacial y 16,5 cc de ácido clorhídrico - etanólico 8N y en presencia de 3 g de paladio-carbón (10%) se hidrogena hasta consumir la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa del catalizador por filtración, se evapora en vacío, el residuo se mezcla con agua de hielo y se pone alcalino con amoníaco concentrado. La base se extrae con cloruro metilénico, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo cloruro metilénico se destila en alto vacío y da la 8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina en forma de un aceite débilmente amarillo del p.eb. 108-110° (0,1 - mm HG). El hidrocloreuro funde a 235-237°.
- 10.
- 15.

Ejemplo 4 -

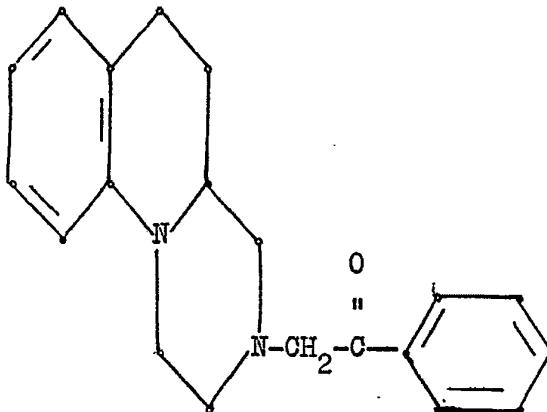
20. Una solución de 5,60 g de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino/1,2-a/quinolina y 3,2 g de trietilamina en 100 cc de etanol absoluto se mezcla con 6 g de ω -bromoacetofenona y se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces se evapora en vacío, el residuo se mezcla con solución de sosa fría como el hielo y se extrae con cloruro metilénico. La capa cloruro metilénica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se disuelve en éter caliente, se trata con carbón animal y se separa por filtración en
- 25.
- 30.



345737

caliente. Al enfriar se presenta la cristalización. Se obtiene así la 3-(3-oxobutil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina de fórmula,

OCT. 1967



5. en forma de cristales débilmente marrón del p.f. - 93-94°.

El hidrocioruro funde a 224-226°

(descomposición).

Ejemplo 5 -

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

Composición por tableta:

| | |
|--|-------------|
| Hidrocioruro de la 3-(3-oxobutil)-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 |

345737

Preparación:

- El hidrocioruro de la 3-(3-oxobutil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina se mezcla con una parte de la fécula de trigo,
5. 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
10. 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
15. mezcla se prensa a tabletas de 200 mg de peso.

- En forma análoga se pueden preparar tabletas que contengan los hidrocioruros descritos en los ejemplos anteriores, especialmente el hidrocioruro de la 3-(3-oxobutil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,
20. 6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina o el hidrocioruro de la 3-(3-oxobutil)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo
25. 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
30. el invento corresponde a unas solicitudes de patentes

345737



presentadas en Suiza con fechas 5 de octubre de 1.966, 2 de febrero de 1.967 y 11 de agosto de 1.967, bajo los números 14363/66, 1561/67 y 11364/67, acogiendo por tanto a los beneficios que conceden los Convenios

5. Internacionales en vigor, siendo lo que constituye - la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,3,4,4a,5,6-HEXAHIDRO-1H-PIRAZINO[1,2-a]QUINOLINAS"; caracterizándose por lo siguiente:
10. 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 R alifático, cicloalifático-alifático, o aralifático, que en la posición α solo lleva hidrógeno y/o átomos de carbono, sustituidos por un radical oxo y en caso dado aún -
15. 20. ulteriormente sustituidos, 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
25. 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 ψ -X-etílico, en caso dado C-alquilizado, y en la posición 2 un resto X'-metilo, en caso
30. dado alquilizado, en la que uno de los restos X y

345737



- 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
5. tetrahidroquinolínico están sin sustituir o sustituí dos por alquilo, se condensan intramolecularmente, - o en una 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]qui nolina, en la que los átomos de carbono sustituibles de los anillos heterocíclicos están sin sustituir o
10. sustituido por alquilo, y que en la posición 3 lleva un resto R_X transformable en el resto R arriba de finido, R_X se transforma en R y, si se desea, en los compuestos obtenidos se introducen dentro del margen de la definición de los productos finales, ulteriores
15. sustituyentes, y/o se disocian, y/o se transforman, y/o las mezclas de isómeros en caso dado obtenidas se separan en los isómeros puros y/o los racematos - obtenidos se disocian en los antípodas ópticos y/o, si se desea, los compuestos libres obtenidos se trans
20. forman en sus sales, o las sales obtenidas en los - compuestos libres o en otras sales.

2ª.- Procedimiento, según la rei vindicación 1, caracterizado porque el resto R se introduce mediante ésteres capaces de reacción.

25. 3ª.- Procedimiento, según la rei vindicación 2, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplea un éster de un hidrácido halogenado.

30. 4ª.- Procedimiento, según la rei vindicación 3, caracterizado porque como éster capaz

345737



de reacción se emplea un éster del ácido clornídrico o bromhídrico.

5. 5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado, porque el resto R se introduce mediante compuestos insaturados reactivos.

6ª.- Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado porque como compuestos insaturados reactivos se emplean compuestos de carbonilo α, β insaturados.

10. 7ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, 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-.

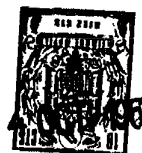
15. 8ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque se parte de compuestos en los que uno de los restos X y X' es un átomo de halógeno y el otro un radical de fórmula RNH-.

20. 9ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de un compuesto en el que R_x significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático-alifático o aralifático correspondiente, que contiene un radical carbonilo funcionalmente modificado, y en caso dado ulteriormente sustituido, y éste se transforma por hidrólisis en R.

25. 10ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 9, caracterizado porque se parte de los compuestos en los que el radical carbonilo funcionalmente modificado es un radical carbonilo acetali-

30.

345737



zado, cetalizado o acilalizado.

5. 11ª.- Procedimiento, según la rei
vindicación 1, caracterizado porque se parte de un -
compuesto en el que R es un resto hidrocarburo ali-
fático, cicloalifático-alifático o aralifático corres-
pondiente, que lleva un radical hidroxilo, y en caso
dado ulteriormente sustituido, y el radical hidroxilo
se transforma por oxidación en un radical oxo.

10. 12ª.- Procedimiento, según la rei
vindicación 1, caracterizado porque se parte de un -
compuesto en el que R_x es un resto hidrocarburo alifa-
tico, cicloalifático-alifático o aralifático corres-
pondiente que lleva un triple enlace alifático car-
bono-carbono, en caso dado sustituido, y éste se -
15. transforma por adición de agua al triple enlace en -
R.

20. 13ª.- Procedimiento, según las -
reivindicaciones 1 y 12, caracterizado porque el ado-
samiento de agua se efectúa en presencia de sales de
mercurio.

25. 14ª.- Procedimiento, según la rei
vindicación 1, caracterizado porque se parte de un com-
puesto en el que R_x es un resto hidrocarburo alifáti-
co, cicloalifático-alifático o aralifático correspon-
diente sustituido por un radical carboxilo R_z libre,
en forma de sal o funcionalmente modificado, trans-
formable por reactivos metalorgánicos en un radical
carbonilo orgánicamente sustituido, y en caso dado
30. ulteriormente sustituido, y R_z se transforma median-
te reacción con un compuesto metal-orgánico corres-

345737



pondiente en un radical carbonilo.

5. 15ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 y 14, caracterizado porque como compuesto metalorgánico se emplea un compuesto de fórmula $R_0-MgHal$ ó R_1Li , en la que R_0 significa un resto hidrocarburo correspondiente, en caso dado sustituido.

10. 16ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 14 y 15, caracterizado porque se parte de compuestos en los que R_z significa un radical ciano.

15. 17ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento 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 una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que contienen un radical hidroxilo libre, éste se eterea o esterifica.

25. 19ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que contienen un radical hidroxilo esterificado, éste se disocia al radical hidroxilo libre.

30. 20ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 hasta 19, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que en un anillo aromá-

345737

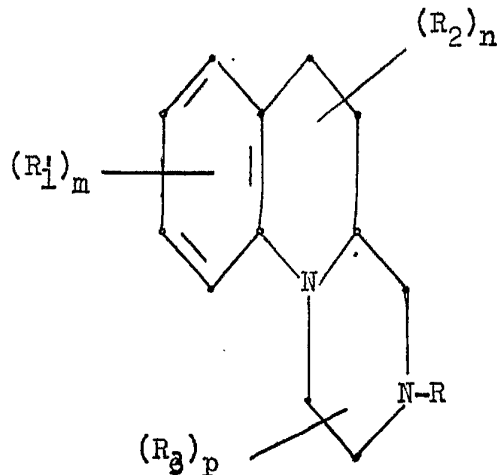


tico muestran restos alcoxi, éste se hidroliza al compuesto hidroxilo libre.

5. 21ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que contienen el radical amino libre, éste se acila.

10. 22ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, que contienen radicales acilamino, estos se hidrolizan a radicales amino libres.

15. 23ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula,



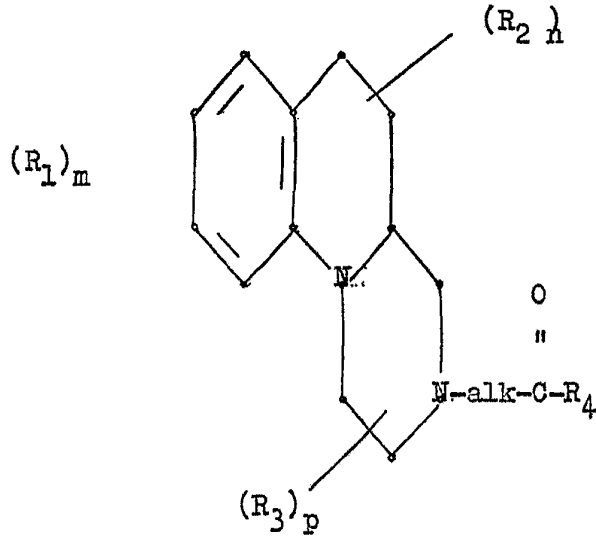
20. en la que R_1 significa un resto alquilo inferior o alcoxi, el radical trifluormetilo, el radical hidroxilo o un átomo de halógeno ó un átomo de hidrógeno, R_2 y R_3 significan restos de alquilo inferior o hidrógeno, m, n, y p representan números enteros inferiores a 3 y R tiene el significado indicado en la reivindicación 1, se emplean productos de partida -



345737 OCT. 1961

adecuados.

24^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula,

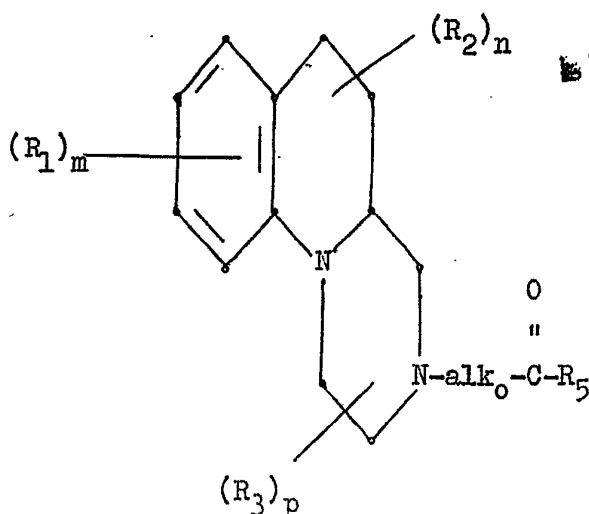


5. en la que R₁ significa un resto de alquilo inferior o alcoxi, o un resto trifluormetilo, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R₂ y R₃ significan restos de alquilo inferior o átomos de hidrógeno, -
10. R₄ significa un resto de alquilo inferior o un resto fenilo, en caso de ser sustituido, "alk" representa un resto alquileno inferior y m, n y p representan números enteros inferiores a 3, se emplean productos de partida adecuados.

- 25^a.- Procedimiento, según una -
15. de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula,

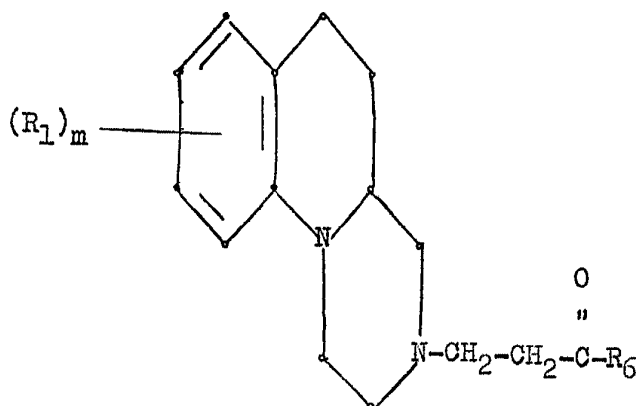
345737

4 OCT. 1967



- en la que R_1 significa un resto de alquilo inferior o alcoxi, un resto trifluormetilo, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R_2 y R_3 significan restos de alquilo inferior o átomos de hidrógeno, -
5. m , n y p representan números enteros inferiores a 3, "alk" representa un resto alquileno inferior, que - separa el átomo de carbono del carbonilo por dos átomos de carbono del átomo de nitrógeno, y R_5 significa un resto alquilo inferior o un resto fenilo, en
10. caso dado sustituido, se emplean productos de partida adecuados.

26^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque - para la obtención de los compuestos de fórmula,



345737



1967

5. en la que R_1 significa un resto alquilo inferior o alcoxi, un resto trifluormetilo, un átomo de halógeno ó un átomo de hidrógeno, m representa un número entero inferior a 3 y R_6 significa el resto metilo o un resto fenilo en caso dado sustituido, se emplean productos de partida adecuados.

10. 27ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 17, y 24 a 26, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma libre.

28ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 17, y 24 a 26, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma de sus sales.

15. 29ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 18 a 23, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma libre.

20. 30ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 18 a 23, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma de sus sales.

25. 31ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 9, caracterizado porque se parte de compuestos en los que el radical carbonilo funcionalmente modificado es una agrupación enoléter ó enamina.

30. 32ª.- 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.

345737



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

Madrid,

4 OCT. 1967

CIBA SOCIETE ANONYME,

GOMEZ ACEBO Y MODEI

n.º. Firmado: F. Hernández Ruiz

A large, stylized signature or scribble in black ink, overlapping the text area.