

409637

409637

PATENTE DE INVENCION

pe-2162422.

Fe-28-7-75

Int. Cl.:

C07D//A61K

5



## Memoria Descriptiva

sobre:

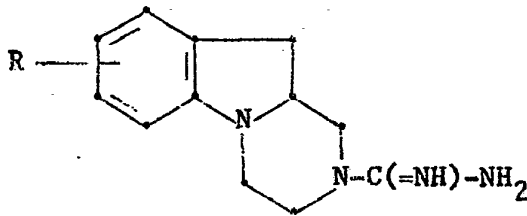
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,2,3,4,10,10a-HEXAHI  
DROPIRAZINO/I,2:a/INDOL-2-CARBOXAMIDINAS.

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

La presente invención se refiere a 1,2,3,4,  
10,10a-hexahidropirazino/I,2:a/indol-2-carboxamidinas,  
de fórmula general I



409637



I

5.

en la que R significa hidrógeno ó  $\text{CH}_3\text{O}$ , así como a sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles. Estas sustancias poseen valiosas propiedades farmacológicas.

10.

El compuesto I ( $\text{R} = \text{H}$ ) actúa, por ejemplo, en el perro despierto nefrótico hipertónico, en ensayo continuo, en dosis a partir de 1 mg/kg per os, como reductor de la presión sanguínea según la dosis. En la hipertonia maligna del perro (presión sanguínea sistólica 240 mm

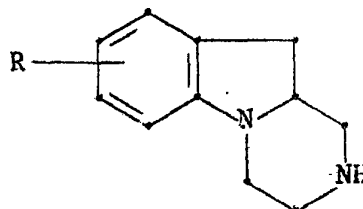
15.

Hg o más, diastólica 150 mm ó más) actúan dosis más elevadas como salvadoras de la vida de los animales. Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

20.

Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, así como un procedimiento para su obtención caracterizado porque un 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/1,2:a/indol de fórmula II

25.



II

30.

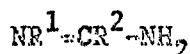


# 409637

en la que R tiene el significado indicado en la fórmula I

o un derivado reactivo de uno de estos compuestos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III

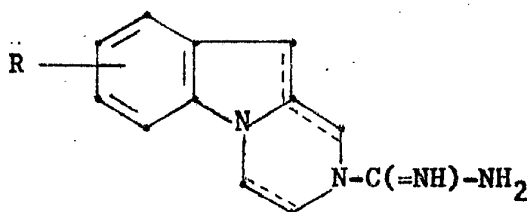
5.



III

en la que R<sup>1</sup> significa hidrógeno, R<sup>2</sup> significa alcoxi, alquilmercapto, 3,5-dialquil-1-pirazolilo o NC-NH- ó R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, juntos, significan un enlace C-C o un derivado reactivo de uno de estos compuestos o porque una tetrahidropirazino/1,2:a/indol-2-carboxamidina de fórmula IV

10.



IV

15.

en la que R tiene el significado indicado en la fórmula I, y en una de las posiciones señaladas por líneas de puntos, se encuentra un enlace doble adicional, ó una sal de adición de ácido de uno de estos compuestos se trata con un agente de reducción y porque el compuesto obtenido, en caso dado, se transforma en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible mediante tratamiento con un ácido.

20.

25.

Los compuestos de fórmula III comprenden especialmente la cianamida, diciandiamida, o-alquilisoureas, S-alquilisotioúreas ó 3,5-dialquilpirazol-1-carboxamidinas, donde los grupos alquilo tienen de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente, sin embargo, significan metilo.

30.



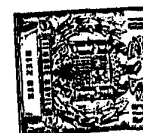
# 409637

Como derivados reactivos de los compuestos II y III son adecuadas especialmente sus sales de adición de ácido, por ejemplo sus hidroccloruros, sulfatos o nitratos.

5. El compuesto I se obtiene, por ejemplo, haciendo reaccionar la amina II como base, o en forma del hidroccloruro, o de otra sal, con cianamida en fusión a temperaturas comprendidas entre 100° y 200°, preferentemente comprendidas entre 110° y 150°, o en un disolvente inerte, por ejemplo, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, 10. alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, éteres de alto punto de ebullición, tales como etilenglicolmono- ó -dialquiléteres, agua o mezclas de alcohol/agua, preferentemente, sin embargo, en butano o etilenglicolmonoetiléter, a temperaturas entre unos 20° y la 15. temperatura de ebullición del disolvente correspondiente, especialmente entre unos 110° y unos 150°. En lugar de cianamida se puede emplear en la reacción también diciandiamida, por lo demás bajo las mismas condiciones; de esta manera se forma la cianamida in situ.

20. El compuesto I se puede obtener, además, por reacción de la amina II con una sal de adición de ácido de una S-alquilisotioúrea o de una O-alquil-isotioúrea, preferentemente en presencia de un disolvente inerte, tal como agua, acetona, dioxano, alcoholes así como otros disolventes miscibles con agua, no siendo necesario el mantenimiento de una temperatura determinada, pudiéndose desarrollar la reacción, por ejemplo, entre 0° y el punto 25. de ebullición del disolvente empleado. Además, el compuesto II se puede reaccionar al compuesto I con una sal 30. de una 3,5-dialquilpirazol-1-carboxamidina, por ejemplo,

409637



el nitrato de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamida, preferentemente en un disolvente inerte, tal como agua, alcoholes u otros disolventes miscibles con agua, o también sin disolvente, a temperaturas entre 50° y 150°.

5. Además, también se puede reducir un derivado de tetrahidropirazino/[1,2:a]indol de fórmula IV, preferentemente una 1,2,3,4-tetrahidropirazino-[1,2:a]indol-2-carboxamida o una 1,2,10,10a-tetrahidropirazino/[1,2:a]indol-2-carboxamida, o una sal de adición de ácido de un compuesto de estos, por vía química o catalítica, al compuesto I (o bien a una sal de adición de ácido de I).
- 10.

La reducción química se puede realizar, por ejemplo, con metales tal como estaño o cinc o sus amalgamas en solución ácida, preferentemente sin embargo con diborano en hidrocarburos, éteres, éteres cíclicos, especialmente dioxano, tetrahidrofurano o ácido acético, a temperaturas entre -70° y +100° C., preferentemente entre -40° y +40°.

- 15.
- La reducción catalítica se efectúa, por ejemplo, en presencia de catalizadores tales como platino, níquel, cobre, paladio o sus sales en disolventes tales como alcoholes, dioxano, acetato de etilo o ácido acético, preferentemente, sin embargo, el ácido acético/ácido clorhídrico con paladio/sulfato de bario.
- 20.

25. Las temperaturas se encuentran aquí preferentemente comprendidas aproximadamente entre 0° y 100° C., especialmente entre unos 40 y unos 70°, pudiéndose trabajar tanto a presión normal como también bajo presión más elevada (hasta unas 200 atmósferas).

30. Como el compuesto I posee un átomo de carbono



5. asimétrico se puede presentar tanto como racemato cuanto también en forma de los dos antípodas ópticamente activo. Todos estos compuestos están incluidos en el objeto de la invención arriba definido. Para la obtención de las formas ópticamente activas de I se parte convenientemente de un producto de partida, (por ejemplo II) que ya sea ópticamente activo y, por lo demás, se trabaja como se ha indicado.

10. La base libre de fórmula I, obtenida según la invención, se puede transformar con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido, Según la cantidad de ácido empleada se pueden obtener las sales de adición mono- ó di-ácidas, por ejemplo, los mono- ó dihidrocloruros. Para esta reacción entran en consideración aquellos ácidos

15. que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así resultan adecuados los ácido orgánicos e inorgánicos, tales como, por ejemplo, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, tales como el ácido

20. fórmico, acético, propiónico, pivalínico, dietilacético, malónico, succínico, pimélico, fumárico, maléico, láctico, tartárico, málico, aminocarboxilicos, sulfamínico, benzoi- co, salicílico, fenilpropiónico, cítrico, glucónico, as- córbico, nicotínico, isonicotínico, metanosulfónico, eta- nodisulfónico, 2-hidroxiitanosulfónico, p-toluenosulfóni- co, naftalin-mono- y -disulfónicos, sulfúrico, nítrico, los hidrácidos halogenados, tales como el ácido clorhídri- co o bromhídrico, o los ácidos fosfóricos, tales como el ácido ortofosfórico.

30. A la inversa, la base I se puede liberar de

409637

- 7 -



sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con una base tal como NaOH, KOH, Ba(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ó con un intercambiador de iones básico.

5. Los productos de partida de fórmula II no han sido hasta ahora descritos en la literatura. Se pueden obtener a partir de precursores adecuados de indolinas o por reducción catalítica o química de los 1,2,3,4-tetrahidropirazino/I,2:a/indoles, en parte conocidos. Estos precursores adecuados de indolinas son, por ejemplo, las 2-aminometilindolinas, que se pueden obtener a partir de 2-aminometilindoles por reducción con diborano en tetrahidrofurano o ácido acético, o por hidrogenación catalítica con paladio/sulfato de bario en ácido acético/ácido clorhídrico. La ulterior reacción con oxalato de dietilo para dar
10. los 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/I,2:a/indol-3,4-diones y ulterior reducción con hidruro de litio-aluminio da entonces los compuestos II.
- 15.

- También los correspondientes indolin-2-carboxilatos de etilo forman productos de partida adecuados para la obtención de los compuestos II. En este caso se alquilan los ésteres, por ejemplo, con 2-bromoetilamina en el nitrógeno y a continuación se ciclan a 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/I,2:a/indol-1-onas. La última etapa de la síntesis la forma, en todos los casos, la reducción de una
20. hexahidropirazino/I,2:a/indol-mono-, di- ó triona, por ejemplo, con hidruro de litio-aluminio, otro hidruro de metal complejo o diborano, al compuesto II.
- 25.

- Los 1,2,10,10a-tetrahidropirazino/I,2:a/indoles se obtienen, por ejemplo, por reacción de indolin-2-carboxilatos de etilo con aminoacetaldehido-dietilacetal a
- 30.



5. 1,2,10,10a-tetrahidro-1-oxo-pirazino[1,2:a]indoles y ulterior reducción con  $\text{LiAlH}_4$ . La reacción, por ejemplo, con cianamida conduce a las 1,2,10,10a-tetrahidropirazino[1,2:a]indol-2-carboxamidinas. En forma análoga se obtienen las 1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2:a]indol-2-carboxamidinas a partir de 1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2:a]indoles.

10. Los nuevos compuestos se pueden emplear en mezcla con excipientes sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como excipientes entran en consideración las sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, féculas, estearato de magnesio, talco, vaselina, colestestina.

15. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleínicas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los preparados indicados pueden estar en caso dado esterilizados o contener adyuvantes, tales como lubricantes, agentes de conservación, estabilización o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Pueden contener ulteriores agentes activos, por ejemplo, sedantes.

30. Las sustancias se administran preferentemente

409637

- 9 -



en dosis de 1 a 200 mg por unidad de dosificación.

Ejemplo 1

5. Se hierven 22 g. de monohidrocloreto de 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/1,2-a7indol (p.f. 228º) con 22 g. de cianamida en 100 cc de etilenglicolmonoetiléter durante 2 horas. Después de enfriar se diluye la solución con éter. Los cristales así obtenidos se separan por succión y se recogen en etanol. La solución se mezcla con carbón activo, se filtra y a continuación se diluye con
10. éter. Al dejar reposar se obtiene el monohidrocloreto de la 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/1,2-a7indol-2-carboxamida de p.f. 237º (en etanol/éter).

Ejemplo 2

15. Se hierven 6 g. de monohidrocloreto de 8-metoxi-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/1,2-a7indol (p.f. 239º) con 6 g. de cianamida en 30 cc de n-butanol durante 3 horas. Después de enfriar se diluye con éter, se separa por succión y el monohidrocloreto de 8-metoxi-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/1,2-a7indol-2-carboxamida obtenido se
20. recristaliza en etanol/éter, P.f. 160º.

En forma análoga se obtiene, a partir de los monohidrocloretos de 6-, 7- y 9-metoxi-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/1,2-a7indol:

25. el monohidrocloreto de la 6-metoxi-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/1,2-a7indol-2-carboxamida,  
el monohidrocloreto de la 7-metoxi-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/1,2-a7indol-2-carboxamida,  
el monohidrocloreto de la 9-metoxi-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/1,2-a7indol-2-carboxamida.

30.

Ejemplo 3



5. Se mezclan 10 g. de monohidrocloreuro de 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/[1,2:a]indol y 11 g. de cianamida y se calienta durante 20 minutos a 120°. Después de enfriar se mezcla con acetona y se separa por succión. Los cristales se recogen en solución de bicarbonato de sodio enfriada con hielo y la fase acuosa se extrae con cloroformo. La base oleaginosa obtenida, después de secar y evaporar la fase clorofórmica, se disuelve en un poco de metanol y la solución se ajusta con ácido clorhídrico 1-n a un pH de 5,5. Se evapora, el residuo se frota con acetona y se obtiene el monohidrocloreuro de la 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/[1,2:a]indol-2-carboxamidina del p.f. 236 - 237°.

#### Ejemplo 4

15. Se vierten 5,1 g. de 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/[1,2:a]indol oleaginoso en 10 cc de etanol a temperatura ambiente, a una solución de 4,6 g. de sulfato de S-metilisotioúrea en 10 cc de agua. Se agita durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se calienta aún durante 5 horas a 60°. Los cristales precipitados se separan por succión. Se disuelven en un poco de agua y se mezcla con una solución equivalente de monohidrato de hidróxido de bario. El sulfato de bario precipitado se separa por succión y la base se extrae con cloroformo. Después de la ulterior elaboración, según se describe en el ejemplo 3, se obtiene el monohidrocloreuro de la 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/[1,2:a]indol-2-carboxamidina.

#### Ejemplo 5

30. Se disuelven 4,2 g. de hidrocloreuro de 1,2,3,4-tetrahidropirazino/[1,2:a]indol-2-carboxamidina (p.f. 269°)

409637

- 11 -



5. en una mezcla de 45 cc de ácido acético y 10 cc de ácido clorhídrico 2-n y a 60° se hidrogena con 3 g. de paladio/sulfato de bario bajo presión normal. Después de la recepción de unos 500 cc de hidrógeno se separa la solución del catalizador. Se evapora, el dihidrocloruro de la 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/[1,2:a]indol-2-carboxamidina oleaginoso, obtenido, se disuelve en un poco de agua y se transforma, como en el ejemplo 4, en la 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/[1,2:a]indol-2-carboxamidina libre.

10.

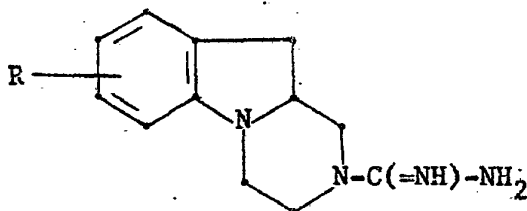
NOTA

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Alemania, con fechas 16 de diciembre de 1971 y 14 de octubre de 1972, bajo los números P 21 62 422 y P 22 50 493, respectivamente; 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 OBTENCION DE 1,2,3,4,10,10a-HEXAHIDROPIRAZINO/[1,2:a]INDOL-2-CARBOXAMIDINAS; caracterizándose por lo siguiente:

25.

1.- Procedimiento para la obtención de 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/[1,2:a]indol-2-carboxamidinas, de fórmula general

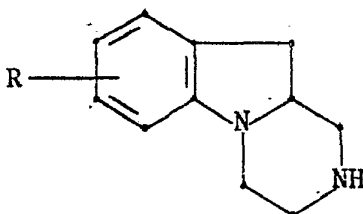
409637



5.

en la que R significa H ó CH<sub>3</sub>O, y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/[1,2:a]indol, de fórmula general II

10.



15.

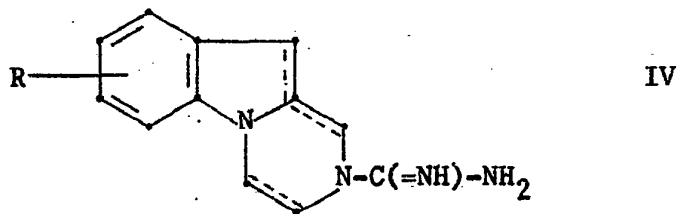
en la que R tiene el significado indicado en la fórmula I, o un derivado reactivo de uno de estos compuestos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III

20.



en la que R<sup>1</sup> significa hidrógeno, R<sup>2</sup> significa alquiloxi, alquil-mercapto, 3,5-dialquil-1-pirazolilo ó NC-NH- ó R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, significan un enlace C-C, o un derivado reactivo de uno de estos compuestos, o porque una tetrahidropirazino/[1,2:a]indol-2-carboxamidina de fórmula IV

25.



30.

409637<sup>-13-</sup>



5. en la que R tiene el significado indicado en la fórmula i y en una de las posiciones señaladas por la línea de puntos se encuentra un enlace doble adicional, o una sal de adición de ácido de uno de estos compuestos se trata con un agente reductor y porque, en caso dado, el compuesto obtenido se transforma por tratamiento con un ácido en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible.

10. 2.- Procedimiento para la obtención de 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino/[1,2:a]indol-2-carboxamidinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 DIC. 1972

15. MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

J. GOMEZ ACEBO Y MODELL  
Ingeniero de la Granja Encarnación