



Int. Cl.: (07D)

420175

F. e. 5-2-76

PATENTE DE INVENCION

Ref. Lp. 485.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TETRAHIDRO-PIRROL (1,2 - A) PIRAZINA.

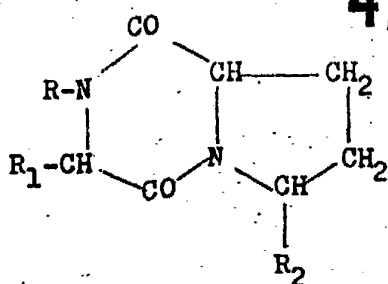
Solicitante: GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en via Durando 38, MILAN, Italia.

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar derivados de tetrahidro-pirrol (1,2-a) pirazina. Más particularmente, el presente invento proporciona nuevas 6,7,8,8a-tetrahidro-pirrol (1,2-a)pirazin-1(2H),4(3H)-dionas de fórmula:

5



420 175



I

donde R es hidrógeno, alquilo inferior, arilo ó aralquilo;
 R₁ es hidrógeno ó alquilo inferior; R₂ representa:

- 5 (a) un radical COR₃ donde R₃ es seleccionado del grupo consistente en hidroxí, alcoxi inferior, mono- y di-alquil amino inferior-alcoxi inferior, amino, mono- y di-alquil amino inferior, mono- y di-alquilamino inferior-alquil amino inferior, arilamino, hidroxiamino, un anillo de morfolina, pirrolidina, piperidina, piperacina que puede llevar también sustituyentes alquilo inferior;
- 10 (b) un radical CH₂R₄ donde R₄ es seleccionado entre hidroxí, barboxi, carbo(alcoxi inferior), aciloxi inferior, carbamiloxi. En la Memoria y las reivindicaciones el término y las porciones arilo y aralquilo significan
- 15 respectivamente grupos fenilo y bencilo que pueden llevar también uno o más sustituyentes tales como alquilo inferior, alcoxi inferior, cloro, fluor y bromo.

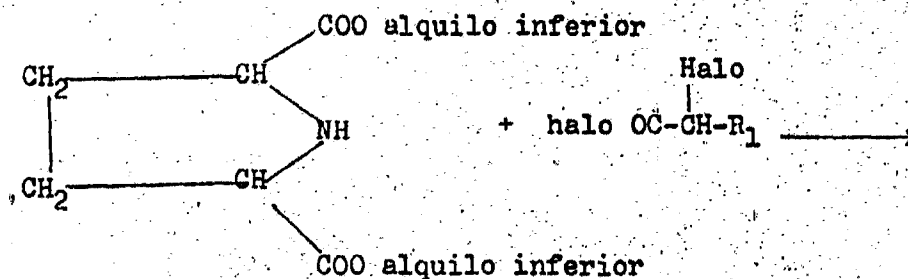
Los compuestos del invento son útiles como depresivos del sistema nervioso central y en particular como agentes tranquilizantes. Los compuestos de fórmula I cuando R₁ es diferente del hidrógeno poseen tres centros de asimetría, a saber los átomos de carbono en las posiciones 3, 6 y 8a y

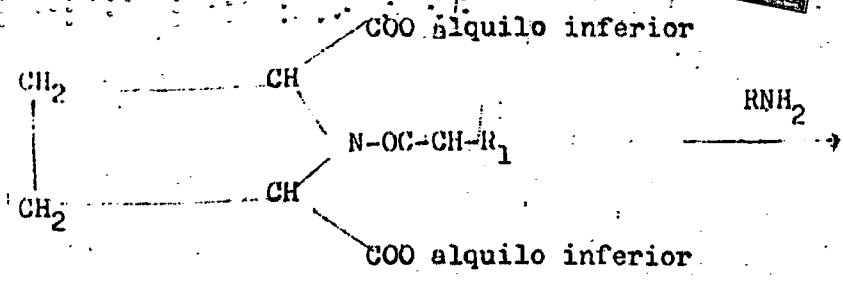
20



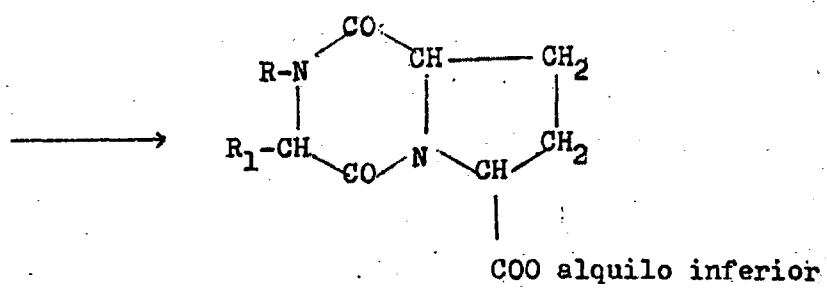
por ende 8 estereoisómeros son posibles en teoría. Cuando R_1 es hidrógeno, los estereoisómeros posibles son 4. Las técnicas de cristalización fraccionada y cromatografía son útiles para separar los compuestos racémicos los que, a su vez, son mezclas racémicas de isómeros ópticos (enantiómeros). La resolución de mezclas racémicas en isómeros ópticos puede efectuarse después de la introducción de un nuevo centro ópticamente activo. Así, por ejemplo, en el caso de componentes ácidos, sales con bases ópticamente activas ó esterificaciones con alcoholes ópticamente activos permiten la separación de los dos componentes. Las sales ó los ésteres pueden reconvertirse subsiguientemente en los derivados de los ácidos libres de partida. Los compuestos de los cuales toda la serie está derivada son los de fórmula I donde R_2 es un radical $CO R_3$ donde R_3 es un alcoxi inferior. La función éster puede entonces convertirse fácilmente en carboxi, carbamilo y todos los demás sustituyentes mencionados arriba. De acuerdo con una realización preferida del invento, estos ésteres alquílicos inferiores se obtienen por el siguiente esquema de reacciones donde R y R_1 tienen los significados detallados arriba y el término "halo" se refiere a bromo y cloro.

Esquema 1





VI



IV

La reacción entre las 2,5-dicarbo(alquilo inferior) pirrolidinas y alfa-halo-acilhalogenuros se lleva a cabo esencialmente en las condiciones utilizadas para la preparación del producto intermedio III del proceso descrito en el esquema 1. La segunda etapa se lleva a cabo refluendo durante 5 - 25 horas el diéster intermedio VI conjuntamente con una amina predeterminada en presencia de un aceptador de ácidos. El tolueno, el xileno y otros disolventes orgánicos inertes se usan ventajosamente como disolventes para la reacción y la trietilamina, la amina sódica ó un exceso de la misma amina RNH₂ que los aceptadores de ácidos. Para



completar la reacción de ciclización en algunos casos el residuo acetoso obtenido después de la evaporación del disolvente orgánico se calienta durante 1 - 5 horas a 150 - 260° C. Los ésteres de fórmula IV pueden convertirse por hidrólisis alcalina en los ácidos correspondientes los que, a su vez, se convierten en amidas por tratamiento con clorocarbonato de etilo en presencia de trietilamina, seguido por reacción con una amina predeterminada. Este último procedimiento puede seguirse también para obtener ésteres a partir de los ácidos correspondientes si se utiliza un alcohol en vez de una amina. Un método alternativo de preparar amidas ó ésteres a partir de los derivados de los ácidos correspondientes reside en la transformación de la función ácida en halogenuro de carbonilo con reactivos halógenantes tales como SOCl₂, PCl₅, POCl₃ y otros parecidos, seguida por una reacción con aminas no alcoholes. Los halogenuros de carbonilo son productos intermedios apropiados también para obtener compuestos de fórmula I, donde R₂ es hidroximetilo. En este caso la reacción de reducción se lleva a cabo ventajosamente utilizando borohidruros de metal alcalino como agentes reductores. Los derivados de hidroximetilo así obtenidos se transforman fácilmente en compuestos aciloximéticos con agentes acilantes. El compuesto de fórmula I donde R es carbo(alcoxi inferior)metilo, es decir -CH₂, -COO alquilo inferior se preparan a partir de los compuestos correspondientes de fórmula I, donde R es un grupo carboxi por la síntesis de Arndt-Eistert.

El grupo éster puede transformarse subsiguientemente en ácido por hidrólisis alcalina. La actividad depresiva de los compuestos según el presente invento sobre el siste-



ma nervioso central se manifiesta ensayando los compuestos sobre ratones de acuerdo con el método de Irwin. La actividad tranquilizante y ansiolítica se evalúa sobre la base de la reacción condicionada secundaria en ratas. La actividad sedante se manifiesta también en gatos, perros y monos. La dosis eficaz de los compuestos representativos ensayados en las gamas de animales entre aproximadamente 10 mg/kg. y aproximadamente 200 mg/kg. i.p. La toxicidad de los nuevos compuestos es muy baja. Por ejemplo, el compuesto éster etílico del ácido 3-metil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)dioxa-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (alfa-isómero) exhibió los siguientes valores de ED₅₀ para algunos parámetros del ensayo de Irwin relacionados con un efecto sedante e hipnótico.

| Parámetros | ED ₅₀ en ratones |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Reflejo de enderezamiento | 30 mg/kg i.p. |
| Impedimento de coordinación motriz | 60 mg/kg i.p. |
| Actividad espontánea | 60 mg/kg i.p. |
| Dosis hipnótica mínima | 200 mg/kg i.p. |

El valor del LD₅₀ del compuesto es de aproximadamente 800 mg/kg i.p. en ratones.

El compuesto ácido 3-metil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (alfa-isómero) cuando se administra a ratas condicionadas en dosis de 60 mg/kg i.p. inhibe la reacción condicionada secundaria en 7 de 10 animales.

El mismo nivel de dosificación no afecta la reacción no condicionada de la reacción condicionada primaria. Estas características indican que el compuesto tiene propiedades ansiolíticas y tranquilizantes. El LD₅₀ es superior



a 1.000 mg/kg i.p. en ratones.

Los ejemplos que siguen describen detalladamente algunos de los compuestos según el presente invento y los métodos para su fabricación. Los símbolos alfa y beta se usan para identificar dos isómeros diferentes cuando pueden separarse de la mezcla de la reacción. Los compuestos de la serie alfa se derivan de las formas isoméricas de los ésteres de fórmula IV que se eluyen en primer término durante la separación por cromatografía en columna.

Ejemplo 1

Ester etílico del ácido 3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico.

A una suspensión de amida de sodio preparada a partir de 0,50 g. de sodio y un exceso de amoníaco líquido (500 ml) se agregan en pequeñas porciones 51,3 g de 1-(2-bromopropionil)-2,5-dicarbetohipirrolidina y la mezcla se agita hasta la completa evaporación del exceso de NH₃. Entonces se agregan 300 ml de éter dietílico y la mezcla se refluxa durante una hora, aproximadamente. Una vez enfriado el sólido precipitado se incorpora a cloroformo y las impurezas insolubles se separan por filtración. Por evaporación de la solución de cloroformo, se obtiene 20 g del compuesto del título que funde a 182 - 184°C.

Ejemplo 2

Ester etílico del ácido 3-metil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (alfa-isómero) y (beta-isómero).

A una solución de 70 g de 1-(2-bromopropionil)-2,5-dicarbetohipirrolidina en 650 ml de tolueno se agregan 24 g de p-toluidina y 24 g de trietilamina y después de intro-



ducir una cantidad catalítica de sodio (0,1 g) la mezcla se refluje durante 18 horas. Después de enfriar el hidrobromuro de trietilamina se separa por filtración y el solvente se evapora. El residuo aceitoso se calienta entonces bajo una atmósfera de nitrógeno a 240 - 250°C. Después de la reacción se recoge el etanol que se forma durante el proceso de ciclización y se interrumpe el calentamiento cuando el destilado se forma fuértemente alcalino. Entonces el producto aceitoso se incorpora a cloroformo y la solución se lava subsiguientemente con agua y bicarbonato sódico acuoso. Después de evaporar la solución de cloroformo, el residuo se disuelve en éter dietílico y se deja reposar durante una noche en un refrigerador. El sólido que se precipita se recupera por filtración, obteniéndose 20 g del alfa-isómero, p.f. 159 - 160°C. El residuo aceitoso obtenido por evaporación del filtrado se disuelve en benceno y se somete a cromatografía a través de una columna de gel de sílice, por elución con benceno; acetato etílico 95 : 5. La evaporación de las primeras 40 fracciones (cada una de aproximadamente 200 ml) resulta en cantidades pequeñas de productos secundarios y del alfa-isómero, mientras que la evaporación de las 40 fracciones siguientes resulta en 5,2 g del beta-isómero que se purifica por trituración con una mezcla de éter de diisopropilo y éter de dietilo 50 : 50. P.f. 100 - 102°C.

25 Ejemplo 3

Ester etílico del ácido 3-etil-2-(p-metoxifenil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico.

30 18 gramos de 1-(2-bromobutiril)-2,5-dicarbetohipirrolidina se refluje durante 6 horas con 15 g de p-metoxiani-



lina en 150 ml de tolueno anhidro. Después de enfriar el hidrobromuro de p-metoxianilina se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta quedar seco. El residuo aceitoso se disuelve en éter dietílico y la solución orgánica se lava con agua y luego se evapora. El residuo se calienta durante una hora a 160°C y luego durante otra hora a 200°C. El producto del título se recupera por destilación a 240°C/0,6 mm. Hg. Rendimiento: 13 g.

Ejemplo 4

Ester etílico del ácido 2-(p-clorofenil)-3-etil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico.

El compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3 a partir de 1-(2-bromobutiril)-2,5-dicarbeto-
toxipirrolidina y p-cloroanilina. P.ebu. 225 - 230°C/0,6 mm. Hg.

Ejemplo 5

Ester etílico del ácido 3-etil-2-(p-metilbencil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico.

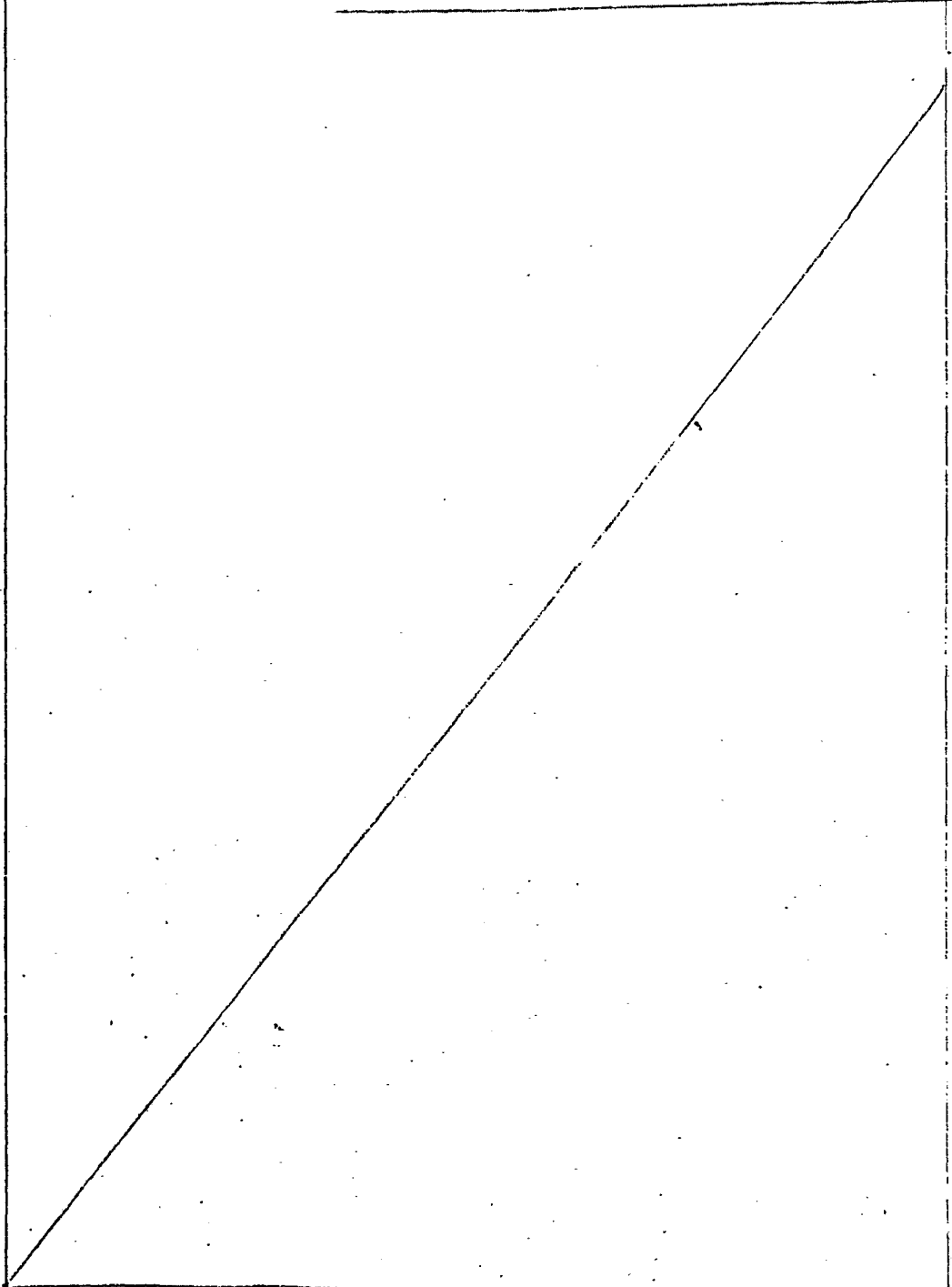
1-(2-bromobutiril)-2,5-dicarbeto-
toxipirrolidina (9,2 g.) y p-metilbencilamina (7 g.) se refluyen durante 6 horas en 80 ml de tolueno anhidro. Después de enfriar el hidrobromuro de p-metilbencilamina se separa por filtración y la solución se evapora hasta quedar seca. El residuo aceitoso se disuelve en éter dietílico y la solución se lava con agua. del título se recupera por destilación a 225 - 230°C/0,5 mm. Hg. Rendimiento: 7 g.

Ejemplo 6 a 33.

Haciendo reaccionar las pirrolidinas A con las aminas



B de acuerdo con el método del ejemplo 5, se obtienen los compuestos finales C. La separación en las formas isoméricas alfa y beta se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos trazados en el ejemplo 2.





Ejemplo

A

B

Nº

-2,5-dicarbetohipirrolidina

| | | |
|----|------------------------------|------------------------|
| 6 | 1-(2-bromopropionil)- | bencilamina |
| 7 | 1-(2-bromobutiril)- | p-clorobencilamina |
| 8 | 1-(2-bromohexanoil)- | p-clorobencilamina |
| 9 | 1-(2-bromo-3-metil-butiril)- | p-clorobencilamina |
| 10 | 1-(2-bromo-3-metil-butiril)- | p-metoxibencilamina |
| 11 | 1-(2-bromohexanoil)- | p-metoxibencilamina |
| 12 | 1-(2-bromobutiril)- | p-metoxibencilamina |
| 13 | 1-(2-bromo-4-metil-valeril)- | p-clorobencilamina |
| 14 | 1-(2-bromo-4-metil-valeril)- | bencilamina |
| 15 | 1-(2-bromo-4-metil-valeril)- | p-metoxibencilamina |
| 16 | 1-(2-bromo-3-metil-butiril)- | p-metilbencilamina |
| 17 | 1-(2-bromo-4-metil-valeril)- | p-metilbencilamina |
| 18 | 1-(2-bromohexanoil)- | 3,4-dimetilbencilamina |
| 19 | 1-(2-bromohexanoil)- | p-metilbencilamina |
| 20 | 1-(2-bromohexanoil)- | bencilamina |
| 21 | 1-(2-bromohexanoil)- | 3,4-dimetilbencil |
| 22 | 1-(2-bromo-3-metil-butiril)- | bencilamina |
| 23 | 1-(2-bromopropionil)- | o-anisidina |
| 24 | 1-(2-bromopropionil)- | o-anisidina |
| 25 | 1-(2-bromopropionil)- | p-anisidina |



éster etílico del ácido 6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico

P.f. °C 6
p.eb. °C/mm. Hg.

| | |
|---------------------------------|--------------|
| 2-bencil-3-metil- | 220 - 30/0.6 |
| 2-(p-clorobencil)-3-etil | 230/0.5 |
| 3-butil-2-(p-clorobencil)- | 250/0.6 |
| 2-(p-clorobencil)-3-isopropil | 220/0.4 |
| 3-isopropil-2-(p-metoxibencil)- | 240/0.5 |
| 3-butil-2-(p-metoxibencil)- | 240/0.5 |
| 3-etil-2-(p-metoxibencil)- | 240/0.4 |
| 2-(p-clorobencil)-3-isobutil | 235/0.5 |
| 2-bencil-3-isobutil | 230 - 5/0.5 |
| 3-isobutil-2-(p-metoxibencil)- | 240/0.5 |
| 3-isopropil-2-(p-metilbencil)- | 220/0.5 |
| 3-isobutil-2-(p-metilbencil)- | 220 - 5/0.5 |
| 3-butil-2-(3,4-dimetilbencil) | 245 - 50/0.5 |
| 3-butil-2-(p-metilbencil)- | 230/0.4 |
| 2-bencil-3-butil- | 215 - 30/0.3 |
| 3-etil-2-(3,4-dimetilbencil)- | 240 - 50/0.6 |
| 2-bencil-3-isopropil | 210 - 15/0.5 |
| alfa-3-metil-2-(o-anisil)- | 134 - 6 |
| beta-3-metil-2-(o-anisil)- | 220 - 30/0.6 |
| alfa-3-metil-2-(p-anisil)- | 140 - 42 |



| Ejemplo | A | B |
|---------|-----------------------------|----------------|
| Nº | -2,5-dicarbetohipirrolidina | |
| 26 | 1-(2-bromopropionil)- | p-anisidina |
| 27 | 1-(2-bromopropionil)- | o-cloroanilina |
| 28 | 1-(2-bromopropionil)- | o-cloroanilina |
| 29 | 1-(2-bromopropionil)- | p-cloroanilina |
| 30 | 1-(2-bromopropionil)- | m-anisidina |
| 31 | 1-(2-bromopropionil) | m-toluidina |
| 32 | 1-(2-bromopropionil) | m-cloroanilina |
| 33 | 1-(2-cloroacetil) | p-toluidina |



éster etílico del ácido 6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico

P.f. °C 6
p.eb. °C/mm. Hg.

| | |
|-------------------------------|----------|
| beta-3-metil-2-(p-anisil) | 134 - 5 |
| alfa-3-metil-2-(o-clorofenil) | 137 - 8 |
| beta-3-metil-2-(o-clorofenil) | 108 |
| 3-metil-2-(p-clorofenil) | 144 |
| 3-metil-2-(m-anisil)- | 116 - 18 |
| 3-metil-2-(m-tolil)- | 98 - 100 |
| 3-metil-2-(m-clorofenil)- | 136 - 8 |
| 2-(p-tolil)- | 139 |

420175



Ejemplo 34

Acido 3-metil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-
dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxilico (alfa-isómero).

A 8,8 g. del alfa-isómero del éster dietílico del ácido 3-metil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxilico en 50 ml. de etanol, se agregan 41 ml de hidróxido sódico 1 N y la mezcla se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente. El etanol se evapora in vacuo y el residuo se incorpora a agua y se extrae con éter dietílico. La fase acuosa se acidifica con ácido mineral diluido y el sólido precipitado se recupera por filtración. Rendimiento: 7,5 g. P.f. 153 - 6°C.

Ejemplos 35 a 73

Aplicando el procedimiento del ejemplo 34 se preparan los siguientes ácidos partiendo de los ésteres etílicos correspondientes:

- (35) Acido 3-metil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxilico (beta-isómero) P.f. 137 - 9°C.
- (36) Acido 3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxilico (beta-isómero) P.f. 238 - 42°C.
- (37) Acido 2-bencil-3-butil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxilico (beta-isómero) P.f. 144 - 6°C.
- (38) Acido 3-butyl-2-(3,4-dimetilbencil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2,-a)pirazin-6-carboxilico (beta-isómero). P.f. 110 - 15°C.
- (39) Acido 3-butyl-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxilico (beta-isómero)



P.f. 75 - 80°C.

- (40) Acido 2-bencil-3-isobutil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-isómero). P.f. 159 - 60°C.
- 5 (41) Acido 3-isobutil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-isómero). P.f. 155 - 65°C.
- (42) Acido 3-isobutil-2-(p-metoxibencil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico(beta-isómero). P.f. 148 - 51°C.
- 10 (43) Acido 3-butil-2-(p-clorobencil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-isómero). P.f. 159 - 61°C.
- (44) Acido 3-etil-2-(p-metoxibencil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-isómero). P.f. 172 - 5°C.
- 15 (45) Acido 2-(p-clorobencil)-3-isobutil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico(beta-isómero). P.f. 200 - 3°C.
- (46) Acido 3-isopropil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-isómero). P.f. 203 - 4°C.
- 20 (47) Acido 2-(p-clorobencil)-3-isopropil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico(beta-isómero). P.f. 143 - 7°C.
- 25 (48) Acido 3-isopropil-2-(p-metoxibencil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico(beta-isómero) P.f. 146 - 48°C.
- (49) Acido 2-(p-clorobencil)-3-etil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico
- 30



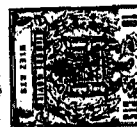
(beta-isómero). P.f. 210 - 19°C.

- (50) Acido 2-bencil-3-isopropil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-
isómero). P.f. 145 - 8°C.
- 5 (51) Acido 3-butil-2-(p-metoxibencil)-6,7,8,8a-tetrahidro-
1(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico
(beta-isómero) (aceitoso).
- (52) Acido 2-bencil-3-etil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-
dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-acético (aceitoso).
- 10 (53) Acido 2-bencil-3-butil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-
dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-acético. P.f. 161 - 4°C.
- (54) Acido 3-butil-2-(3,4-dimetilbencil)-6,7,8,8a-tetrahi-
dro-1(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-acético.
P.f. 68 - 70°C.
- 15 (55) Acido 2-bencil-3-etil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-
dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (alfa-isómero).
P.f. 158 - 61°C.
- (56) Acido 2-bencil-3-etil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-
dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-isómero).
20 P.f. 180 - 2°C.
- (57) Acido 2-(p-anisil)-3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (alfa-
isómero) P.f. 203°C.
- (58) Acido 2-(p-anisil)-3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
25 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-
isómero). P.f. 111 - 4°C.
- (59) Acido 2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dio-
xapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (alfa-isómero).
P.f. 230 - 2°C.
- 30 (60) Acido 2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dio-



xapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-isómero).
P.f. 127°C.

- 5 (61) Acido 2-(m-anisil)-3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico. P.f.
113 - 15°C.
- (62) Acido 2-(o-clorofenil)-3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1
(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico
(alfa-isómero). P.f. 196 - 9°C.
- 10 (63) Acido 2-(o-clorofenil)-3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1
(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico
(beta-isómero). P.f. 140°C.
- (64) Acido 3-metil-2-(m-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico(alfa-
isómero). P.f. 191 - 2°C.
- 15 (65) Acido 3-metil-2-(m-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-
isómero). P.f. 187 - 8°C.
- (66) Acido 3-metil-2-(o-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (alfa-
isómero). P.f. 235 - 6°C.
- 20 (67) Acido 3-metil-2-(o-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-
isómero). P.f. 180 - 3°C.
- (68) Acido 2-(o-anisil)-3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (alfa-
isómero). P.f. 99 - 100°C.
- 25 (69) Acido 2-(o-anisil)-3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (beta-
isómero). P.f. 103 - 5°C.
- 30 (70) Acido 2-(m-clorofenil)-3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1



(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico
(alfa-isómero). P.f. 199 - 200°C.

5 (71) Acido 2-(m-clorofenil)-3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1
(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico
(beta-isómero). P.f. 183 - 5°C.

(72) Acido 2-(p-clorofenil)-3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1
(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico
(alfa-isómero). P.f. 195 - 6°C.

10 (73) Acido 2-(p-clorofenil)-3-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-1
(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico
(beta-isómero). P.f. 160 - 1°C.

Ejemplo 74

Acido 2,3-dibutil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxo-pi-
rrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico.

15 El éster etílico correspondiente se hidroliza con hi-
dróxido potásico 1 N en una solución de etanol. El compues-
to del título funde a 163 - 6°C.

Ejemplo 75

20 Acido 2-bencil-N,N,3-trietil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-
dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico.

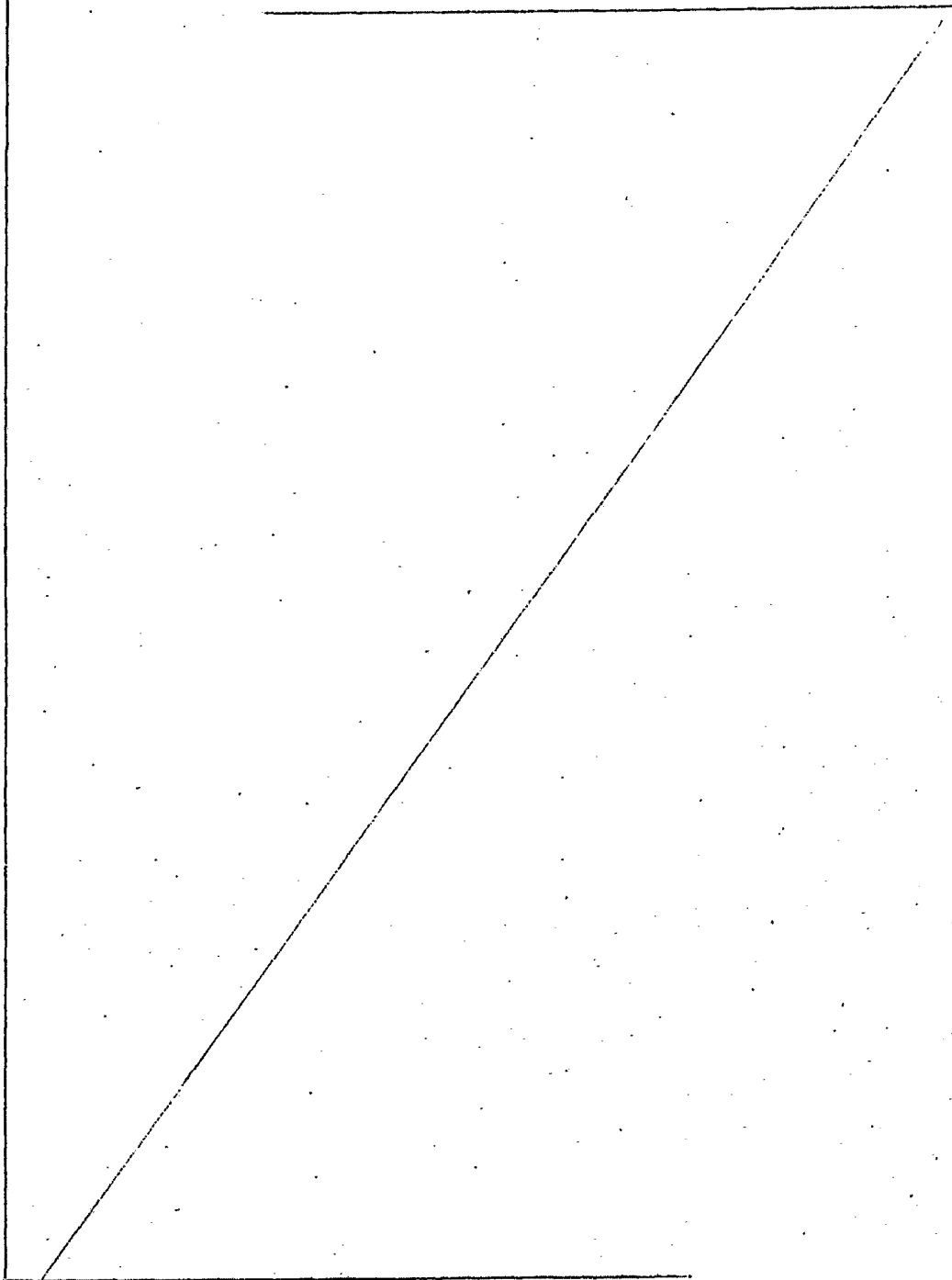
25 A una solución de 4,8 g. de ácido 2-bencil-3-etil-6,7,
8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxo-pirrol(1,2-a)pirazin-6-car-
boxílico y 2,3 g. de trietilamina en 150 ml. de cloroformo,
se agregan a 0°C 15 ml de clorocarbonato etílico en 10 ml.
de cloroformo. Después de revolver durante 20 minutos, se
agregan 1,3 ml. de dietilamina en 10 ml. de cloroformo. La
mezcla se refluye durante 15 minutos y después de enfriar
la solución orgánica se lava con agua. Por evaporación del
cloroformo se obtiene un residuo que se tritura con éter di-
30 isopropílico. Rendimiento: 3,5 g. P.f. 160 - 3°C.

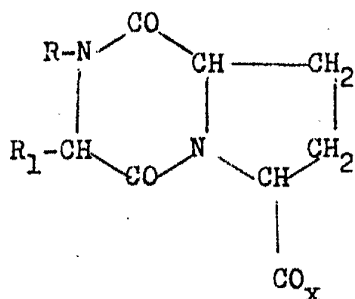


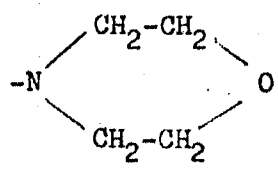
Ejemplos 76 a 87

Aplicando el método descrito en el ejemplo que antecede y partiendo del ácido 6-carboxílico correspondiente y una amina ó un alcohol predeterminados (A), se preparan los siguientes compuestos amídicos:

5

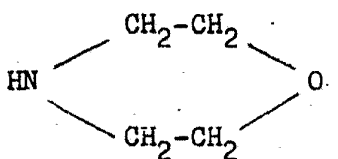




| Ejemplo | R | R ₁ | X |
|---------|----------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 76 | p-tolilo | metilo | -N(C ₂ H ₅) ₂ |
| 77 | p-tolilo | metilo | -NH-C ₆ H ₄ -Cl(3) |
| 78 | butilo | butilo | -N(C ₂ H ₅) ₂ |
| 79 | butilo | butilo | -NH(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ |
| 80 | butilo | butilo | -NH-C ₆ H ₄ OCH ₃ (4) |
| 81 | bencilo | etilo | -NH-C ₆ H ₄ -CH ₃ (4) |
| 82 | bencilo | etilo | -NH-C ₆ H ₄ -OCH ₃ (3) |
| 83 | bencilo | etilo | -NH-C ₆ H ₄ -Cl(3) |
| 84 | bencilo | etilo | -O(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ |
| 85 | bencilo | etilo | -NH-C ₆ H ₄ -Cl(4) |
| 86 | bencilo | bencilo | -NH-C ₆ H ₄ -Cl(4) |
| 87 | bencilo | etilo |  |



| A | P.f. °C 6 | P.eb. °C/mm. Hg. |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|
| $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | 125 - 9 | |
| $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}(3)$ | 188 - 9 | |
| $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | 75 - 8 | |
| $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | 74 - 5 | |
| $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3(4)$ | 98 - 100 | |
| $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3(4)$ | 135 - 6 | |
| $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3(3)$ | 161 - 4 | |
| $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}(3)$ | 204 - 7 | |
| $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | 220 - 30/0.5 | |
| $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}(4)$ | 176-9 (beta-isómero) | |
| $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}(4)$ | 198-200 (alfa-isómero) | |





420175

Ejemplo 88

2-bencil-3-etil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-metanol.

5 Acido 2-bencil-3-etil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-
dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico (6,7 g) con 10 ml.
de SOCl_2 y 2 gotitas de dimetilformamida en 100 ml de cloro-
formo se dejan reposar durante una noche. El disolvente se
evapora in vacuo y el residuo aceitoso se disuelve en dioxano
10 (50 ml). A esta solución de cloruro ácido se agregan 5 g.
de borohidruro sódico en 100 ml de dioxano y la solución se
refluje durante 3 horas. Se agrega agua (15 ml) a la mezcla
reactiva que se agita durante 30 minutos y luego se extrae
varias veces con éter dietílico. La evaporación de los ex-
tractos orgánicos resulta en 7,8 g del producto del título
15 que se purifica por destilación a 220 - 30°C/0,5 mm. Hg.
P.f. 93 - 5°C.

Ejemplo 89

3-metil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-metanol.

20 El compuesto del título se obtiene a partir del ácido
6-carboxílico correspondiente y siguiendo el mismo procedi-
miento utilizado en el ejemplo anterior. P.f. 122 - 4°C.

Ejemplo 90

Acetato de 2-bencil-3-etil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-
25 dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-metanol.

A 4,1 g de 2-bencil-3-etil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-metanol y 7 g de trietil-
amina en 50 ml de benceno, se agrega una solución de 3,8 g
de cloruro de acetilo en 10 ml de benceno a 10 - 15°C. Des-
30 pués de refluir durante 3 horas y separar por filtración el



hidrocloruro de trietilamina, el disolvente se evapora y el residuo aceitoso se purifica a través de una columna de silicagel con benceno: acetona 95 : 5 y se destila a 230°C/0,6 mm. Hg. Rendimiento: 2 g.

5 Ejemplo 91

Acetato de 3-metil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H), 4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-metanol.

El compuesto del título se prepara a partir del ácido 6-carboxílico correspondiente según el procedimiento del ejemplo que antecede. P.f. 126 - 8°C.

10 Ejemplo 92.

Ester etílico del ácido 2-bencil-3-etil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-acético.

10 gramos de ácido 2-bencil-3-etil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxapirrol(1,2-a)pirazin-6-carboxílico se transforman en el cloruro de carbonilo correspondiente según el procedimiento descrito en la primera parte del ejemplo 88 y luego se disuelven en 60 ml de diclorometano y 90 ml de éter dietílico anhidro. A esta solución, se agrega por gotas a unos 0°C, una solución de éter dietílico que contiene 2,5 % de diazometano, provocando una coloración amarilla persistente. La mezcla se revuelve durante una hora y luego se deja reposar durante una noche en un refrigerador. La evaporación del solvente resulta en 13 g de un residuo aceitoso que se disuelve en 100 ml de etanol seco. A esta solución se agregan sucesivamente en 3 porciones 3 g. de benzoato de plata en 27 ml de trietilamina y luego la mezcla se refluxe durante 2 horas. Después de enfriarse la mezcla reactiva se filtra y el filtrado se evapora hasta quedar seco. El residuo se disuelve en cloroformo, se lava con carbonato só-



dico acuoso y agua. El disolvente se evapora entonces y el residuo se purifica por destilación a 240 - 45°C/0,6 mm. Hg.

Ejemplos 93 y 94

5 Partiendo de los respectivos ácidos 6-carboxílicos y operando como en el ejemplo 92, se preparan los siguientes compuestos:

(93) Ester etílico del ácido 2-bencil-3-butil-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxá-pirrol(1,2-a)pirazin-6-acético. P.f. 220 - 30°C/0,6 mm. Hg.

10 (94) Ester etílico del ácido 3-butil-2-(3,4-dimetilbencil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxá-pirrol(1,2-a)pirazin-6-acético. P.f. 240 - 50°C/0,6 mm. Hg.

Ejemplo 95

Carbamato de 3-metil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),
15 4(3H)-dioxá-pirrol(1,2-a)pirazin-6-metanol.

A 4 gramos de 3-metil-2-(p-tolil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1(2H),4(3H)-dioxá-pirrol(1,2-a)pirazin-6-metanol en 25 ml. de tricloroetileno, se agrega a 0 - 2°C una solución de 1,8 g. de fosgeno en 50 ml de tricloroetileno. La mezcla se re-
20 fluye entonces durante 2 horas y luego se hace burbujear amoníaco anhidro en el recipiente de reacción.

El producto que se precipita se lava con agua y luego se cristaliza a partir de etanol. Rendimiento: 3,8 g. P.f. 174 - 6°C.

25 Ejemplo 96

Usando 2,5-dicarbetoxy-pirrolidina y un cloruro de 2-bromo-alcanoilo predeterminado como compuesto de partida, se obtienen los siguientes derivados de 2,5-dicarbetoxy-pirrolidina:

30 1-(2-bromoacetil)-2,5-dicarbetoxy-pirrolidina;



1-(2-bromopropionil)-2,5-dicarbeto-
pirrolidina (aceitosa);

1-(2-bromobutiril)-2,5-dicarbeto-
pirrolidina (aceitosa);

5 1-(2-bromo-3-metilbutiril)-2,5-dicarbeto-
pirrolidina (aceitosa);

1-(2-bromo-hexanoil)-2,5-dicarbeto-
pirrolidina (aceitosa);

10 1-(2-bromo-4-metil-valeril)-2,5-dicarbeto-
pirrolidina (aceitosa).

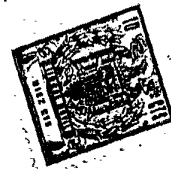
2,5-dicarbeto-
pirrolidina y los ésteres de ácidos 5-
carbamil-pirrolidin-2-carboxílico se preparan de acuerdo con
los métodos descritos por Cignarella y otros en Journal of
Organic Chemistry 26, 1.500, 1961 y por Cignarella y otros
15 en Gazzetta Chimica Italiana 92, 1.093, 1.962.

N O T A

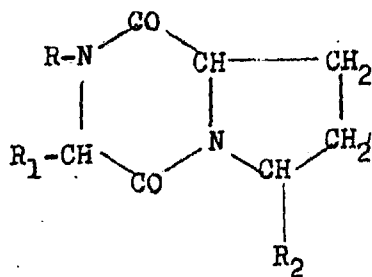
Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer-
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas,
20 son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no
alteren su principio fundamental. También se hace constar
que el invento corresponde a una Solicitud de Patente pre-
sentada en Italia, con fecha 3 de noviembre de 1972, bajo el
número 31276 A/72, acogiéndose por lo tanto a los beneficios
25 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 PREPARAR DERIVADOS DE TETRAHIDRO-
PIRROL (1,2-A)PIRAZINA; caracterizándose por lo siguiente:

30 1.- Procedimiento para preparar derivados de tetrahi-



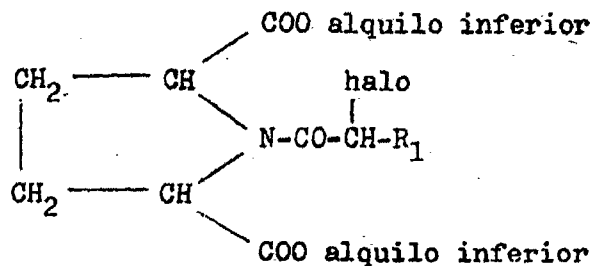


dro-pirrol(1,2-a)pirazina, de fórmula:



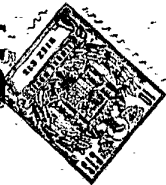
I

donde R es hidrógeno, alquilo inferior, arilo ó aralquilo;
 R₁ es hidrógeno ó alquilo inferior; R₂ representa (a) un radical COR₃ donde R₃ es seleccionado del grupo consistente en
 5 hidroxilo, alcoxi inferior, mono- y di-alquilamino inferior-
 alcoxi inferior, amino, mono- y di-alquilamino inferior, mono- y di-alquilamino inferior-alquilamino inferior, arilamino,
 hidroxiamino, un anillo de morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina que puede llevar también sustituyentes
 10 alquilo inferior; (b) un radical CH₂R₄ donde R₄ es seleccionado entre hidroxilo, carboxi, carbo(alcoxi inferior), aciloxi inferior, carbamiloxi; caracterizado porque comprende calentar un compuesto de fórmula:



15





con una amina RNH_2 , donde R y R_1 tienen el mismo significado que antes y "halo" significa cloro ó bromo, en presencia de un aceptor de ácidos, en un disolvente orgánico inerte, a la temperatura de ebullición del disolvente y luego, tras la evaporación del disolvente, se calienta a una temperatura comprendida entre 150 y 260°C aproximadamente, con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula I donde R_3 es un alcoxi inferior, el cual se convierte entonces en el compuesto donde R_3 es hidroxí por hidrólisis alcalina y, cuando se requiere que R_3 sea un grupo mono- ó di-alquilamino inferior - alcoxi inferior, amino, mono- y di- alquilamino inferior, mono y di-alquilamino inferior - alquilamino inferior, arilamino, hidroxiamino, un anillo de morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina que puede llevar también sustituyentes alquilo inferior, se transforma el compuesto donde R_3 es hidroxí en el cloruro de ácido 6-carboxílico correspondiente ó anhídrido mixto y se hace reaccionar a éste último con un compuesto de fórmula HR_3 , donde R_3 tiene el significado detallado arriba y, cuando se requiere que R_2 sea un grupo $-CH_2R_4 -$ donde R_4 representa hidroxí, se hace reaccionar el cloruro de ácido con un borohidruro de un metal del grupo I ó II, y cuando se requiere que R_4 sea un aciloxi inferior, ó carbamiloxi, se hace reaccionar el compuesto donde R_4 es hidroxí con agentes acilantes ó carbamilantes, tales como cloruros de ácidos alifáticos inferiores ó fosgeno y amoniaco, y cuando se requiere que R_4 sea el grupo carbo(alcoxi inferior) y carboxi, se hace reaccionar el cloruro de ácido 6-carboxílico con diazometano y se pone en contacto el producto de la reacción con un alcohol inferior y luego se hidroliza el éster al ácido correspondiente.



420175



2.- Procedimiento para preparar derivados de tetrahidro-pirrol(1,2-a)pirazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

14 ENE 1976
GRUPPO LEPETIT S.p.A.

L. GOMEZ ACEBS Y MODET
D. p. Firmador L. Gacia Fernández