

Ref. H-112-sp

Núm. 420.698.

Int. Cl.: C 07 D // A 61 K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO. LTD.

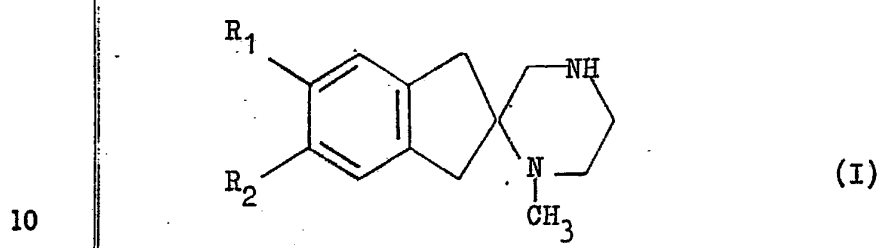
RESIDENCIA: 1-chome, 3-14, Tatekawacho, Katsuyamashi,
Fukui, JAPON.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE
DERIVADOS DE 2-DIHIIDROINDEN-2-ESPIRO-
2'-PIPERAZINA.

Prioridad: Patente n.º del

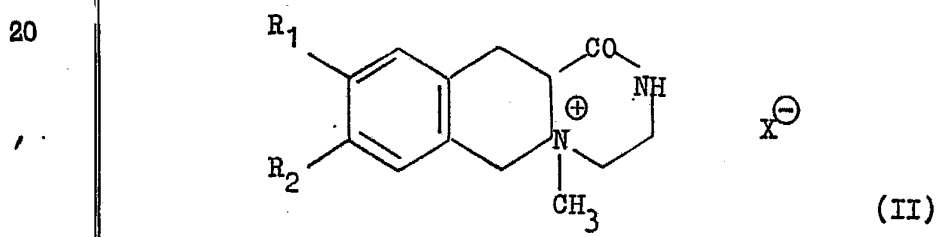
anr. -

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de pi
perazina que poseen actividades farmacéuticas y a un proce-
dimiento para su producción. Más especialmente, esta invención
se refiere a nuevos derivados de 1,2-dihidroinden-2-espiro-2'-
5 piperazina representados por la fórmula:



15 donde R₁ y R₂ representan cada uno de ellos un átomo de hidró-
geno, un grupo alcoxi inferior, preferiblemente de hasta 6
átomos de carbono o, cuando están combinados entre sí, R₁ y
R₂ representan un grupo metilendioxi, y sales de los mismos.

20 De acuerdo con esta invención, los compuestos (I)
pueden ser producidos por reducción de un haluro de 5-metil-
1-oxo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-6H-pirazino [1.2-b] isoquinoli-
nio representado por la fórmula:



30 donde X es un átomo de halógeno y R₁ y R₂ son los definidos
anteriormente, con hidruro de litio y aluminio.

Hemos encontrado después de estudiar diversas reac-
ciones reductivas de apertura de anillo del compuesto (II) que
el compuesto espiro (I) puede formarse específicamente por
reducción del compuesto (II) empleando hidruro de litio y
aluminio.

1 Esta invención se pone en práctica reduciendo los
compuestos (II) con hidruro de litio y aluminio en disolven-
tes orgánicos. La cantidad de hidruro de litio y aluminio a
5 emplear está comprendida preferiblemente entre 0,01 y 10 mo-
les y todavía mejor entre 5 y 6 moles por cada mol de compues-
to (II).

 La reacción puede transcurrir con enfriamiento o
calefacción, pero las temperaturas de reacción preferidas son
10 próximas a los puntos de ebullición de los disolventes emplea-
dos. Como disolventes orgánicos pueden emplearse el éter abso-
luto, el tetrahidrofurano absoluto, el dioxano absoluto, etc.

 Los compuestos de partida (II) pueden obtenerse fá-
cilmente por reacción de derivados de 1,2,3,4,11,11a-hexahi-
dro-6H-pirazino [1.2-b] isoquinolin-1-ona y haluros de metilo
15 de forma convencional, como se describe más adelante en los
ejemplos de síntesis.

 Los productos (I) de esta invención pueden conver-
tirse en las correspondientes sales empleando ácidos orgáni-
cos o inorgánicos. Son ejemplos específicos de estos ácidos
20 el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, áci-
do láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico,
ácido tartárico, ácido salicílico, ácido oxálico, ácido cítri-
co, etc.

 Los compuestos (I) producidos de acuerdo con esta
25 invención poseen actividades analgésica, anti-histamínica y
espasmolítica y ejercen efecto sobre el sistema circulatorio.
Los compuestos (I) de esta invención son adecuados para uso
como agentes farmacéuticos y útiles como intermediarios para
30 la obtención de otros agentes farmacéuticos.

EJEMPLO DE SINTESIS 1

Producción de yoduro de 5-metil-1-oxo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-6H-pirazino [1.2-b] isoquinolinio

En 150 ml de metanol se disuelven, calentando, 8,08 g de 1,2,3,4,11,11a-hexahidro-6H-pirazino [1.2-b] isoquinolin-1-ona. A esta solución se añaden gota a gota 17 g de yoduro de metilo. Una vez terminada la adición, se efectúa la reacción a 60°C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, los cristales precipitados se separan por filtración. Por recristalización de agua se obtiene el compuesto deseado en una cantidad de 10,2 g, con un punto de fusión de 235-237°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{13}H_{17}ON_2I$:

Calculado : C, 45,36; H, 4,98; N, 8,14

Encontrado: C, 45,87; H, 5,08; N, 8,11

Se siguen procedimientos similares para obtener los siguientes compuestos:

(i) Yoduro de 5-metil-8,9-dimetoxi-1-oxo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-6H-pirazino [1.2-b] isoquinolinio, p.f. 210-212°C (recristalizado de metanol)

(ii) Yoduro de 5-metil-8,9-metilendioxi-1-oxo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-6H-pirazino [1.2-b] isoquinolinio, p.f. 280°C (recristalizado de metanol).

Esta invención es explicada con más detalle mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Síntesis de 1'-metil-1,2-dihidroinden-2-espiro-2'-piperazina

Se suspenden 3,8 g de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano absoluto. A la suspensión se añaden poco a poco 3,44 g de yoduro de 5-metil-1-oxo-1,2,3,4,11,11a-hexa-

1 hidro-6H-pirazino [1.2-b]isoquinolinio. Una vez completada la
adición, se continúa agitando durante 17 horas a reflujo. Una
vez completada la reacción, se vierte agua sobre la mezcla
de reacción para descomponer el exceso de hidruro de litio
5 y aluminio y después se filtra. El sólido se lava con tetra-
hidrofurano. El líquido de lavado se combina con el filtra-
do. Se separa el disolvente de los líquidos combinados por
destilación. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico al
10 10 % y después se lava con éter. La capa acuosa se alcalini-
za con K_2CO_3 y después se extrae con éter. La capa etérea se
lava con agua y se deshidrata. Después de separar el éter,
el residuo se somete a cromatografía en columna empleando
15 gel de sílice (Wakogel C-200, marca registrada de la Wako
Junyaku Co., Ltd., eluyente: cloroformo-metanol) para puri-
ficarlo.

Después de separar el disolvente por destilación,
el residuo se convierte en su hidrocioruro de forma cbnven-
cional. Por recristalización de una mezcla de metanol/éter
isopropílico, se obtienen 1,75 g del hidrocioruro del produc
20 to deseado. Su punto de fusión es de 235-240°C.

Análisis elemental para $C_{13}H_{18}N_2 \cdot 2HCl$:

Calculado : C, 56,73; H, 7,33; N, 10,18

Encontrado: C, 50,50; H, 7,24; N, 9,79

25 Los siguientes compuestos se obtienen de forma si-
milar:

- (i) Dihidrocioruro de 5,6-dimetoxi-1'-metil-1,2-dihidroin-
den-2-espiro-2'-piperazina, p.f. 277-280°C (recristali-
zado de metanol/éter isopropílico)
- 30 (ii) Dihidrocioruro de 5,6-metilendioxi-1'-metil-1,2-dihidro-
inden-2-espiro-2'-piperazina, p.f. 275-278°C (recrista-

1

lizado de metanol).

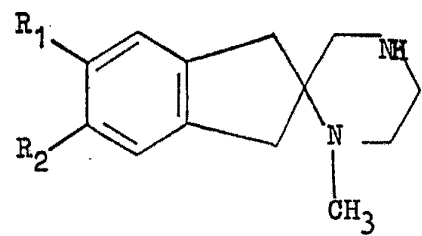
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para la producción de derivados de 2-dihidroinden-2-espiro-2'-piperazina representados por la fórmula:

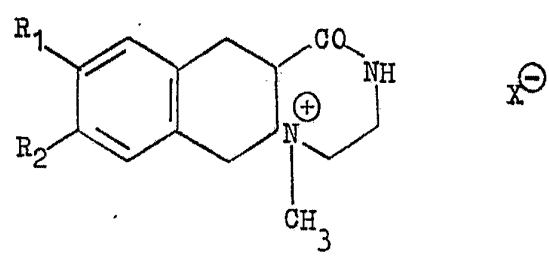
10



15

donde R₁ y R₂ representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior o bien R₁ y R₂, combinados entre sí, representan un grupo metilendioxi, y sales de los mismos, cuyo procedimiento consiste en reducir con hidruro de litio y aluminio un haluro de 5-metil-1-oxo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-6H-pirazino [1.2-b]isoquinolinio representado por la fórmula:

20



25

ME

donde X es un átomo de halógeno y R₁ y R₂ son los definidos anteriormente.

30

1
5
10
15
20
25
30

2. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde el hidruro de litio y aluminio se emplea en una proporción de 0,01 a 10 moles por cada mol de dicho haluro de 5-metil-1-oxo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-6H-pirazino [1.2-b]isoquinolinio.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde la reducción se realiza a temperaturas próximas a los puntos de ebullición de los disolventes empleados.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 11, donde dichos disolventes están seleccionados entre el grupo formado por éter absoluto, tetrahidrofurano absoluto y dioxano absoluto.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 2-DIHDROINDEN-2-ESPIRO-2'-PIPERAZINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de siete páginas -- mecanografiadas.

Madrid, 20 de Noviembre de 1.973.
BERNARDO LINGRIA

P.D.
