



ESPAÑA

10 ES	11 21 22	NUMERO 443.234	10 A1
		FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO P 24 57 971.3	32 FECHA 7 de Diciembre de 1.974	33 PAIS R.F. Alemana
---	-------------------------------------	-------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 2-ACIL-4-OXO-PIRAZINO-ISOQUINOLINA.

71 SOLICITANTE (S) MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG, entidad alemana
--

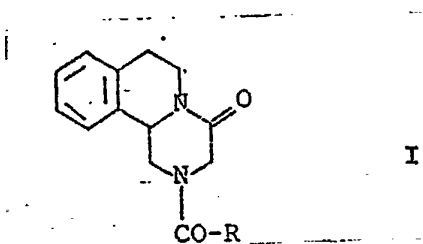
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 61 Darmstadt, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. José Miguel Gomez-Acebo y Pombo -
--

La invención se refiere a derivados de 2-acil-4-oxo-hexahidro-4H-pirazino/2,1-a/isoquinolina de fórmula general I



5 donde COR significa un resto acilo con hasta 26 átomos de carbono, donde, en caso de que R signifique un resto fenilo, este resto está sustituido, así como las sales fisiológicamente compatibles y las sales amónicas cuaternarias de estos compuestos.

10 Para mayor brevedad se empleará, a continuación, la denominación "-HPI" en lugar de "-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4-H-pirazino/2,1-a/-isoquinolina". Por lo tanto, los compuestos de fórmula I se pueden denominar como "2-acil-HPI".

15 Estos poseen, con buena compatibilidad, excelentes propiedades parasitológicas y farmacológicas. Entre otros actúan como valiosos antielmínticos y desarrollan, en especial, un amplio espectro de eficacia contra los cestodos y trematodos. Además, se pueden presentar propiedades
 20 psicotrópicas o influenciadores de la presión sanguínea. Los compuestos de fórmula I se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos en la medicina humana y/o veterinaria, en especial para lograr efectos antielmínticos, así como también como productos intermedios para la obtención de otros medicamen-
 25 tos.

obtenido se transforma en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases o sales amónicas cuaternarias y/o por que una base de fórmula I se libera de una de sus sales de adición de ácido.

5 En general, el resto R puede significar los restos siguientes: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo (excepto fenilo) o un resto heterocíclico.

10 El resto alquilo puede ser aquí de cadena recta o ramificada y contener, en especial, hasta 17, con preferencia hasta 6 átomos de carbono. En el resto cicloalquilo pueden estar presentes 3 - 12, preferentemente 3 - 7 átomos de carbono, pudiendo 2 ó 3 átomos de carbono estar enlazados entre sí también mediante puentes endoalquileno. Los restos aralquilo y arilo pueden contener, especialmente, hasta 10 átomos de carbono. El resto heterocíclico contiene preferentemente hasta 15 átomos de carbono y puede estar también enlazado a través de un grupo alquilo o tialquilo de cadena recta o ramificada (preferentemente con hasta 4 átomos de carbono) con el grupo carbonilo adyacente. En los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo o bien en los restos heterocíclicos pueden estar también contenidos adicionalmente enlaces dobles y/o triples; además, estos restos pueden estar sustituidos.

25 A continuación se explican, en detalle, los significados de los restos R:

30 El alquilo contiene preferentemente 1 - 6 átomos de carbono y puede significar, por ejemplo, los restos siguientes: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc.butilo, n-pentilo, 1-metil-n-butilo, 2-metil-n-

butilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetil-n-propilo, terc.pentilo, n-hexilo, 1,1-dimetil-n-butilo, 2,2-dimetil-n-butilo, isohexilo, n-heptilo, 1,1-dimetil-n-pentilo, n-octilo, 2-etilhexilo, además: n-nonilo, 1-(n-butil)-n-pentilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, n-heptadecilo u otros isómeros de estos restos, por ejemplo, isodecilo, isododecilo, etc.

El cicloalquilo contiene convenientemente 3 - 12, preferentemente 3 - 7 átomos de carbono. Significa preferentemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, además, ciclooctilo, ciclounonilo, ciclodecilo, cicloundecilo o ciclododecilo. 2 ó 3 átomos de carbono en el resto cicloalquilo pueden estar enlazados entre sí también a través de puentes de endoalquileo, por ejemplo, por puentes endoalquileo con 1 - 8, preferentemente 1 - 3 átomos de carbono, tal como por $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

Los restos cicloalquil-alquilo pueden poseer preferentemente hasta 8 átomos de carbono y significan, por ejemplo: ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo o bien ciclohexiletilo.

Los restos alquilo o bien cicloalquilo pueden contener también enlaces insaturados y tener, por ejemplo, entre otros, los siguientes significados: etenilo, etinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 8-heptadecenilo, 1-ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 1-hexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 2-cicloheptenilo, 3-cicloheptenilo, 4-cicloheptenilo, además, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-ciclooctenilo, 2-ciclooctenilo, 3-ciclooctenilo, 4-ciclooctenilo, 5-ciclooctenilo, 1-propinilo ó 2-propinilo.

El aralquilo contiene preferentemente hasta 10 áto-

mos de carbono y significa, por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-metil-1-feniletilo o bien 1-metil-2-feniletilo.

5 El arilo contiene preferentemente hasta 10 átomos de carbono y significa, por ejemplo, fenilo sustituido, 1- ó 2-naftilo.

Los grupos naftilo pueden estar también hidrogenados parcial o totalmente y significar, por ejemplo: 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, cis- o trans-decalilo.

10 Los restos heterocíclicos pueden ser, por ejemplo, sistemas heteroaromáticos de cinco y seis miembros, también estar condensados con uno o dos grupos benzóicos o un segundo heterociclo de cinco o seis miembros, por ejemplo, preferentemente: 1-, 2- ó 3-pirrolilo, 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 15 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, α -piran-2-, -3- ó -4-ilo, γ -piran-2-, -3- ó -4-ilo, α -tiopiran-2-, -3- ó -4-ilo, γ -tiopiran-2-, -3- ó -4-ilo, 2-, 20 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, además, 1-, 2-, 3-, 4- ó 9-carbazolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-imidazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-benzimidazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 3-, 25 4- ó 5-isoxazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -2- ó -4-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó -5-ilo, 1-, 2- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3- ó bien 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-, 1,3,4- ó bien 2,1,5-tiadiazolilo, 2,1,3-benzo-tiadiazol-5-ilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- ó 9-acridinilo, 3- ó 4-piridazinilo, 30 1-, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, pirazinilo, 1- ó 2-fenazinilo,

1-, 2-, 3-, 4- ó 9-fenoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 4- ó 9-fenotiazinilo, 1- ó 2-tiantrenilo, 1,2,5-, 1,2,4- ó bien 1,2,3-triazinilo, 1,2,3,4- ó bien 1,2,4,5-tetrazinilo, 2-, 6-, 7-, 8- ó 9-purinilo, 2-, 6-, 7- ó 9-pirazolo[3,4-d]-pirimidinilo, pteridinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 1-, 5- ó 6-ftalazinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 2-, 5- ó 6-quinoxalinilo, 1,5-naftiridin-2-, -3- ó -4-ilo o nalidixinilo. Los restos heterocíclicos pueden estar también hidrogenados parcial o totalmente, preferentemente: 1,4-dioxanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, piperidilo, tetrahidropirranilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo o piperazinilo; además: 1,3-dioxanilo, pirrolinilo, dihidrofurilo, pirazolinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, dihidropiridilo, dihidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, 1,2-dihidroquinolilo, 3,4-dihidroquinolilo, 1,2-dihidroisoquinolilo, 3,4-dihidroisoquinolilo, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, cromenilo, cromanilo, dihidropiridazinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirazinilo, 1,4-tiazinilo.

Estos restos de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo o bien heterocíclicos pueden estar, en caso dado, sustituidos una o varias veces, pudiéndose encontrar también varios sustituyentes en un átomo de carbono, o encontrarse los sustituyentes, si es posible, en posición cis o trans. Como sustituyentes entran en consideración, por ejemplo, uno o varios de los siguientes:

Alquilo con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo, con preferencia: metilo o etilo, además, también n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo; halógenoalquilo con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, flúormetilo, triflúormetilo o clorometilo; hidroxialquilo con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, hidroximetilo o hidroxietilo, aminoalquilo con hasta 4 átomos de carbono, así como los correspondientes restos mono- y dimetil- así como mono- y dietilamino, por ejemplo, con preferencia: aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, metil aminoetilo, dimetilaminoetilo, además, etilaminometilo, dietilaminometilo, etilaminoetilo, dietilaminoetilo, metilamino-n-propilo, dimetilamino-n-propilo, dietilamino-n-butilo, etc.; arilo con 6 - 10 átomos de carbono, así, preferentemente, fenilo; aralquilo con 7 a 19 átomos de carbono, así, preferentemente, bencilo, además, trifenilmetilo; halógeno, así, preferentemente: flúor o cloro, además, bromo o iodo; hidroxí; alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo, preferentemente: metoxi o etoxi, además, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi o terc.butoxi; aciloxi con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo, formiloxi, acetoxi o propioniloxi; acetoxi sustituido, así, por ejemplo, triflúoracetoxi o metoxiacetoxi; ariloxi con 6 - 10 átomos de carbono, así, preferentemente, fenoxi; ariloxi sustituido, por ejemplo, o-, m- o p-flúorfenoxi, o-, m- o p-clorofenoxi, o-, m- o p-aminofenoxi, o-, m- o p-metilaminofenoxi, o-, m- o p-dimetilaminofenoxi, o-, m- o p-formilaminofenoxi u o-, m- o p-acetilaminofenoxi;

Amino; alquilamino con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo, preferentemente: metilamino, etilamino, ade

más, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec.butilamino o terc.butilamino; dialquilamino con grupos alquilo, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo, preferentemente: dimetilamino, dietilamino o metiletilamino, además, metil-n-propilamino, metil-isopropilamino, metil-n-butilamino, etil-n-propilamino, etil-isopropilamino, etil-n-butilamino, di-n-propilamino, di-isopropilamino o di-n-butilamino; trialquilamonio con grupos alquilo, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, así, por ejemplo: trimetilamonio, trietilamonio; alquenilamino con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, vinilamino, 1-propilenamino, alilamino, 1-butenilamino, 2-butenilamino, ó 3-butenilamino; aralquilo, en caso dado sustituido por OH, OCH₃, NHCH₃, N(CH₃)₂, SCH₃, CH₃ y/o C₂H₅, por ejemplo, bencilamino, 2-hidroxibencilamino, 2-hidroxi-3-metoxi-bencilamino; acilamino con hasta 18 átomos de carbono, donde el grupo acilo se deriva de ácidos grasos saturados o insaturados, preferentemente de ácidos grasos con 1 - 18 átomos de carbono, por ejemplo, formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, pentanoilamino, hexanoilamino, heptanoilamino, octanoilamino, decanoilamino, dodecanoilamino, palmitoilamino, estearoilamino, oleoilamino, lincoloilamino, linolenoilamino; acilamino, donde el grupo acilo se deriva de ácido trifluoracético o de un ácido alcoxi inferior-acético (alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono), por ejemplo, trifluoracetilamino, metoxiacetilamino, etoxiacetilamino, propoxiacetilamino, isopropoxiacetilamino, butoxiacetilamino, terc.butoxiacetilamino; acilamino, donde el grupo acilo se deriva de ácidos dicarboxílicos (con 4 a 8 átomos de carbono), que pueden formar anhídridos cíclicos, por ejemplo, 3-carboxi-propionilamino (succinoilamino); sulfamino; oxocarbonilamino sustituido por un resto orgánico

con hasta 15 átomos de carbono, así, por ejemplo, etoxicarbonilamino, terc.butoxicarbonilamino, benciloxicarbonilamino ó 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilamino; alquiliden- o bien aralquiliden-amino con hasta 9 átomos de carbono, por ejemplo, 5 isopropilidenamino, bencilidenamino u o-hidroxibencilidenamino; restos sulfo y disulfo formados por adición de bisulfito a los restos mencionados en último lugar, por ejemplo, α -sulfo-bencilamino; fenilazo sustituido por hidroxilo, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi o etoxi), amino, 10 alquilamino con hasta 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilamino o etilamino) y/o dialquilamino con hasta 8 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino o dietilamino). (preferentemente p-sustituido) o naftil-1- ó -2-azo; mercapto; alquilmercapto con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilmercapto o etilmercapto; arilmercapto con 6 - 10 átomos de 15 carbono, preferentemente fenilmercapto; acilmercapto con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, formilmercapto, acetilmercapto, propionilmercapto; tienil-2-mercapto; tienil-3-mercapto; nitro; ciano; carboxi; alcoxicarbonilo con hasta 4 átomos de carbono en el componente alcohólico, por ejemplo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo; hidrazino; alquil- o bien arilhidrazino, tal como 1-metil-hidrazino ó 2-fenilhidrazino; azido; sulfo, alcoxisulfonilo o bien ariloxisulfonilo con hasta 7 átomos de carbono, así, por ejemplo, metoxisulfonilo, 20 etoxisulfonilo o p-toliloxisulfonilo; azufre (como grupo tión) y/o oxígeno, preferentemente como grupo oxo- o N-óxido (N-óxido). 25

Si en el resto R están contenidos restos carboxi o sulfo, entonces éstos se pueden presentar también en forma de 30 sus sales de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o de

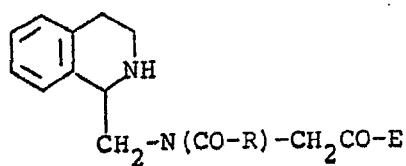
amonio, preferentemente en forma de sus sales sódicas o bien potásicas.

En compuestos de fórmula I especialmente preferentes tiene R el siguiente significado: alquilo con 1 - 6 átomos de carbono, cicloalquilo, cicloalquenilo, hidroxicicloalquilo u oxocicloalquilo, en cada caso con 3 - 7, especialmente 5 ó 6 átomos de carbono, flúorfenilo, aminofenilo, formamido, nitrofenilo, tienilo, piridilo, tetrahidropirranilo o tetrahidrotiopirranilo.

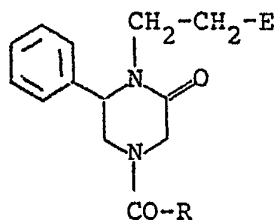
La obtención indicada de los compuestos de fórmula I se efectúa, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart), y esto bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas.

Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I se pueden formar, en caso deseado, también in situ, y esto no aislándolos de la mezcla de reacción, sino continuando seguidamente su reacción a I.

Para la obtención de los compuestos de fórmula I por ciclación son adecuados, en detalle, los compuestos de las fórmulas generales IIa y IIb mencionadas a continuación:



IIa



IIb

donde R y E tienen los significados anteriormente indicados.

Para la ciclación tienen preferencia los derivados de tetrahydroisoquinolina IIa.

5 En las fórmulas II, IIa y IIb significa el resto E un grupo que se elimina durante la reacción. El significado de este resto, por lo tanto, no es crítico. Preferentemente significa el resto E OH, Cl o Br; además de F o I, este resto puede significar también OH esterificado, especialmente OH esterificado reactivo, por ejemplo, alquilsulfoniloxi con, 10 especialmente, 1 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, metansulfoniloxi), arilsulfoniloxi con, especialmente, 6 - 10 átomos de carbono (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, 1- ó 2-naftalinsulfoniloxi), o también aciloxi, especialmente alcanóiloxi, preferentemente con 1 - 7 átomos 15 de carbono (por ejemplo, acetoxi o heptanoíloxi) o benzoíloxi, además, un grupo éter fácilmente dissociable tal como tetrahidropiranyl-2-oxi o, en caso de que este resto sea parte de un éster (fórmula IIa), también alcoxi, preferentemente con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente metoxi o etoxi.

20 En detalle, significa E, en los compuestos de fórmula IIa, preferentemente OH, Cl, Br, alcoxi o aciloxi, en cada caso con 1 - 4 átomos de carbono. En los compuestos de fórmula IIb E significa preferentemente OH, Cl o Br.

25 Los compuestos de fórmula II se ciclan en presencia o bajo ausencia de un catalizador, preferentemente de un catalizador básico o ácido, así como en presencia o bajo ausencia de un disolvente inerte adicional, a temperaturas entre unos -20 y $+300^{\circ}$.

30 La selección de los catalizadores a emplear depende esencialmente de la constitución del producto de partida y

del compuesto HE a disociar. En detalle, son adecuadas como bases, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, NaOH, KOH, Ba(OH)₂, Ca(OH)₂), los carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃); los bicarbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, NaHCO₃, KHCO₃), los hidruros de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, NaH, KH), las amidas de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, NaNH₂, KNH₂, piperidida o diisopropilamida de litio, sodio o potasio) o los alcoholatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, metilato sódico o potásico, etilato sódico o potásico, terc. butilato potásico), los compuestos organometálicos alcalinos (por ejemplo, butillitio, fenillitio, naftilsodio), además, las sales de metal alcalino de ácidos débiles, (por ejemplo, acetato sódico), además, amoníaco y aminas primarias, secundarias y, especialmente, terciarias (por ejemplo, trietilamina, dimetilanilina, piridina) y bases cuaternarias (por ejemplo, hidróxido de bencil-trimetilamonio). Como ácidos son adecuados, por ejemplo, los hidrácidos halogenados, tales como HF, HCl o HBr, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido polifosfórico, además los ácidos Lewis tales como AlCl₃, AlBr₃, BF₃, ZnCl₂, SiCl₄, GaCl₃, GaBr₃, además los haluros de ácido inorgánicos, tales como PCl₃, PCl₅, SOCl₂, POCl₃, o los medios disociadores de agua, por ejemplo, carbodiimidas, tales como dicitclohexilcarbodiimida. Los ácidos y los ácidos Lewis mencionados entran especialmente en consideración para la ciclización de los compuestos IIb, que se desarrolla según los métodos de la alquilación según Friedel-Crafts.

30 Como disolventes inertes son adecuados para la ci-

clación de IIa, especialmente, los alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol o terc.butanol; los éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -etéter (metilglicol, etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglimas); cetonas, tales como acetona; amidas tales como dimetilformamida (DMF) o hexametil-fósforotriamida (HMPT); nitrilos, tales como acetonitrilo; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido; sulfuro de carbono; bases terciarias tales como piridina; hidrocarburos clorados tales como cloruro metilénico, cloroformo, tricloroetileno; hidrocarburos tales como éter de petróleo, hexano, benceno, tolueno o xileno. Además, son adecuadas las mezclas de agua con uno de los alcoholes mencionados, por ejemplo, etanol al 60 %, además, las mezclas de agua con acetona o dioxano. Para la ciclación de I Ib son adecuados los disolventes típicos para las alquilaciones según Friedel-Crafts, tales como éter de petróleo, hexano, nitrobenceno o sulfuro de carbono. Estos compuestos se pueden ciclar también por la actuación de aminas terciarias en alcoholes de alto punto de ebullición, tales como ciclohexanol.

En detalle, se logra la ciclación de los compuestos de fórmula IIa, con especial ventaja, en ausencia de un disolvente por calentamiento a temperaturas entre unos 120 y 200, preferentemente entre 140 y 180°, pudiéndose trabajar a presión normal o también más reducida. Como catalizadores para la ciclación de los compuestos de fórmula I Ib tienen preferencia el ácido fluorhídrico y $AlCl_3$, pudiéndose emplear bien un exceso del agente de ciclación (por ejemplo, HF) como disolvente, o también uno de los disolventes inertes adicionales arriba mencionados. Los compuestos de fórmula

IIb se ciclan preferentemente entre unos 0 y 150°, especialmente entre 20 y 80°.

También es posible ciclar un compuesto de fórmula II (E = OH) haciéndole reaccionar intermediariamente, por ejemplo, con SOCl_2 , en caso dado en presencia de una base tal como trietilamina o piridina, al cloruro correspondiente de fórmula II (E = Cl) y dejar que continúe la reacción de este compuesto entonces in situ a un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de partida de fórmulas II se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

Los compuestos de fórmula IIa (E = OH) se obtienen, por ejemplo, por acilación selectiva de los correspondientes 1-carboximetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas; por transformación del grupo carbonilosí se obtienen de éstas los compuestos de fórmula IIa, donde el resto E tiene otro significado. Además, se pueden obtener los compuestos de fórmula IIa según distintas variantes de la síntesis según Pictet-Spengler. Así, se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, las 2-feniletilaminas, correspondientemente sustituidas, con derivados del 2-aminoacetaldehído, por ejemplo, con compuestos de fórmula general $\text{E-CO-CH}_2\text{-N(CO-CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH(Oalquilo)}_2$, donde los grupos alquilo contienen preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

Los productos de partida de fórmula IIb se pueden obtener por ejemplo, transformando 3-hidroxi-5-fenilpiperazina, por hidrogenación, en 3-oxo-5-fenilpiperazina. Esta se hace reaccionar primeramente con cloruros de ácido de fórmula R-CO-Cl , después, con compuestos de fórmula $\text{E-CH}_2\text{CH}_2\text{-E}$ (donde los dos restos E son preferentemente distintos entre sí,

por ejemplo, 1-bromo-2-cloroetano) o sus equivalentes (por ejemplo, óxido etilénico).

En los productos de fórmula I obtenidos se puede, si se desea, transformar un resto R, según métodos descritos en la literatura, en otro resto R. En especial, es posible transformar los grupos funcionales que están presentes en el resto R en otros grupos funcionales, preferentemente por tratamiento con medios reductores, oxidantes, alquilantes, acilantes o solvolizantes, ante todo, hidrolizantes. Detalles sobre los métodos de procedimiento se indican en la solicitud de patente alemana P 23 62 539.

Así, es posible reducir grupos nitro a grupos amino, convenientemente por hidrogenación catalítica bajo las condiciones arriba indicadas, o también por vía química, por ejemplo, con metales (tales como hierro, cinc) en presencia de ácidos (tales como ácido clorhídrico, ácido acético) o con cloruro de estaño (II). Un grupo ceto en el resto R se puede transformar por hidrogenación o reacción por vía química (por ejemplo, con borohidruro sódico) en un grupo hidroxilo, o por reacción con hidrazina y ulterior descomposición de la hidrazona formada en un grupo metileno. Además, bajo las condiciones arriba indicadas se pueden hidrogenar enlaces dobles a enlaces sencillos, enlaces triples a enlaces dobles o enlaces sencillos y/o los grupos N-óxido en el resto R a los correspondientes grupos amino terciarios. Una hidrogenólisis de los compuestos de benzilidenamino o bencilamino conduce a las aminas correspondientes.

Mediante tratamiento de los compuestos de fórmula I, obtenidos con agentes oxidantes, se obtienen, por ejemplo,

de aminas terciarias, los correspondientes N-óxidos (por ejemplo, con peróxido de hidrógeno), de los mercaptanos los correspondientes ácidos sulfónicos (por ejemplo, con ácido nítrico), de los tioéteres los correspondientes sulfóxidos o sulfonas (por ejemplo, con peróxido de hidrógeno o perácidos) y de los alcoholes los correspondientes compuestos carbonilo (por ejemplo, con dióxido de manganeso o ácido crómico).

Los compuestos de fórmula I obtenidos, que contienen uno o varios grupos hidroxilo, mercapto, amino o monoalquil amino libres como sustituyentes, se pueden alquilar a los correspondientes compuestos alcoxi, alquilmercapto, monoalquil amino, dialquilamino o trialquilamino o acilar a los correspondientes compuestos acilo. La alquilación o bien acilación se logra, por ejemplo, con los correspondientes haluros alquílicos o bien acílicos en presencia de bases tales como carbonato potásico o piridina.

Asimismo es posible liberar los grupos hidroxilo, mercapto o amino funcionalmente modificados (protegidos) mediante tratamiento con agentes solvolizantes. Por ejemplo, los grupos aciloxi, acilmercapto o alcóxicarbonilo se pueden hidrolizar en medio ácido o básico, por ejemplo, en metanol acuoso, en presencia de ácidos tales como ácido clorhídrico o de bases, tales como carbonato sódico o potásico. En la hidrólisis se da preferencia a condiciones de reacción benignas para no atacar las agrupaciones de amida de ácido.

Asimismo se pueden hidrolizar los grupos ciano en medio ácido o alcalino a grupos carbamoilo o grupos carboxilo, las bases de Schiff, los uretanos o tiouretanos a los correspondientes aminas.

Los grupos alcoxi- o alquilmercapto se pueden diso-

ciar con ayuda de ácidos Lewis tales como tribromuro de boro, con lo que se forman grupos hidroxilo o mercapto.

Además, las cetonas se pueden transformar con hidroxilamina en las correspondientes oximas o con hidrazina en las correspondientes hidrazonas, y obtener de éstas por reducción las aminas correspondientes. La hidrogenación de las cetonas en presencia de amoníaco o de aminas primarias o secundarias conduce a las correspondientes aminas primarias, secundarias o terciarias. Además, los grupos ceto se pueden transformar en grupos CF_2 , por ejemplo, por tratamiento con tetrafluoruro de azufre.

Asimismo, se pueden transformar los compuestos amino de fórmula I, obtenidos, por diazotación en los correspondientes compuestos diazónicos, en los cuales el grupo diazónico se puede intercambiar, por ejemplo, por flúor, bromo, cloro, iodo, ciano, hidroxilo, mercapto, alcoxi o alquilmercapto.

Los compuestos diazónicos se pueden copular también con componentes de copulación adecuados, por ejemplo, fenoles, fenoléteres o aminas aromáticas, a los correspondientes colorantes azóicos.

Los compuestos de fórmula I, que contienen sustituyentes básicos, se pueden transformar, mediante tratamiento con un ácido, en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, por ejemplo, en sus hidrocloruros, sulfatos, citratos o metanosulfonatos. Los compuestos de fórmula I, que contienen un grupo carboxilo o sulfo libre, se pueden transformar por reacción con una base en sus sales metálicas o bien amónicas fisiológicamente compatibles, por ejemplo, en sus sales sódicas, amónicas o ciclohexilamónicas.

Los compuestos de fórmula I contienen un centro de

asimetría y, por lo tanto, se pueden presentar en forma racémica u ópticamente activa. Los compuestos ópticamente activos de fórmula I se obtienen convenientemente empleando productos de partida, que ya sean ópticamente activos. Sin embargo, también es posible disociar los racematos de fórmula I, obtenidos, en sus antípodas ópticos. Aquí se da preferencia al método de la disociación química. Así, en la forma usual, se pueden disociar, por ejemplo, los compuestos de fórmula I, que contienen grupos ácido, con ayuda de bases ópticamente activas, los compuestos de fórmula I, que contienen grupos básicos, por el contrario, con ayuda de ácidos ópticamente activos.

Los compuestos de fórmula I se pueden emplear como tales o combinados con excipientes inertes farmacéuticamente compatibles como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Tales excipientes se pueden componer, por ejemplo, de cápsulas, diluyentes sólidos o materiales de carga, medios acuosos estériles y/o disolventes orgánicos no tóxicos.

Como formas de administración son adecuadas, por ejemplo, las tabletas y grageas, tabletas efervescentes, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, emulsiones y suspensiones, elixires, jarabes o pastas. Las formulaciones para ello se preparan en forma conocida, por ejemplo, por adición de las sustancias activas a disolventes y/o excipientes. Los compuestos I se pueden presentar en las formulaciones también en mezcla con otras sustancias activas.

La aplicación de las sustancias activas de fórmula I se efectúa preferentemente por vía oral; sin embargo, también es posible una aplicación parenteral o dermal. Los com-

puestos se aplican preferentemente en dosificaciones desde aproximadamente 0,01 a 2500 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se encuentra preferentemente entre 0,01 y 250, en especial entre 0,5 y 100 mg/kg de peso corporal.

5 En los ejemplos siguientes significa

$[\alpha] = [\alpha]_D^{20}$ en cloroformo;

IR = espectro infrarrojo en KBr.

Ejemplo 1

10 a) Hidrocloruro de 1-(N-carboximetil-N-ciclohexilcarbonyl-aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (obtenible por reacción de monohidrocloruro de 1-aminometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ácido cloroacético en DMF y ulterior acilación con cloruro de ácido ciclohexancarboxílico) se calienta durante 2 horas bajo 12 torr a 150°, se enfría y se elabora
15 con agua y cloroformo. Después de separar y evaporar la fase orgánica se obtiene la 2-ciclohexil-carbonyl-HPI, p.f. 136 - 138°.

En forma análoga se obtienen por ciclación de los correspondientes hidrocloruros de 1-(N-carboximetil-N-acil-aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:
20

2-formil-HPI, p.f. 206°

2-acetil-HPI, p.f. 139°

2-isobutiril-HPI, p.f. 120°

2-trimetilacetil-HPI, p.f. 150°

25 2-(3,3-dimetil-n-butiril)-HPI, p.f. 113°

2-(heptanoil)-HPI, p.f. 90 - 91°

2-(2,2-dimetilvaleril)-HPI, p.f. 129°

2-(2-n-butylhexanoil)-HPI, p.f. 96°

2-hexadecanoil-HPI, p.f. 101 - 102°

30 2-dicloroacetil-HPI, p.f. 151 - 152°

- 2-tricloroacetil-HPI, p.f. 184 - 185^o
 2-tris-(clorometil)-acetil-HPI, p.f. 133 - 135^o
 2-(2-metoxiacetil)-HPI, p.f. 135^o
 2-(2-fenilacetil)-HPI, p.f. 123 - 124^o
 5 2-(2-acetoxi-2-fenilacetil)-HPI, p.f. 101 - 102^o
 2-(4-clorofenoxiacetil)-HPI, p.f. 159 - 160^o
 2-(tienil-2-mercaptoacetil)-HPI, p.f. 89 - 90^o
 2-cinamoil-HPI, p.f. 152^o
 2-fenilpropioloil-HPI, p.f. 155^o
 10 2-fenoxicarbonil-HPI, p.f. 136 - 137^o
 2-etoxalil-HPI, p.f. 126^o
 2-ciclopropil-carbonil-HPI, p.f. 148^o
 2-ciclobutil-carbonil-HPI, p.f. 154 - 155^o
 2-ciclopentil-carbonil-HPI, p.f. 127^o
 15 (+)-2-ciclohexilcarbonil-HPI, p.f. 108-110^o; $[\alpha]$ 145,2^o
 (-)-2-ciclohexilcarbonil-HPI, p.f. 107-108^o; $[\alpha]$ - 146,9^o
 2-(3-ciclohexenil-carbonil)-HPI, p.f. 126^o
 cis-2-(4-hidroxiciclohexilcarbonil)-HPI, p.f. 162 - 163^o
 2-(3,4-cis-dihidroxiciclohexilcarbonil)-HPI, hidrato, p.f.
 20 100 - 102^o
 2-(4-oxociclohexil-carbonil)-HPI, p.f. 154^o
 2-(2-cis-carboxi-ciclohexilcarbonil)-HPI, p.f. 194 - 196^o
 2-(2-trans-carboxi-ciclohexilcarbonil)-HPI, p.f. 208-210^o
 2-(1-aminociclohexil-1-carbonil)-HPI, p.f. 146^o
 25 cis-2-(4-aminociclohexilcarbonil)-HPI, amorfo: IR: 3500,
 3300 y 1645 cm⁻¹
 trans-2-(4-aminociclohexilcarbonil)-HPI, p.f. 284^o
 2-cicloheptilcarbonil-HPI, p.f. 91^o
 2-ciclooctilcarbonil-HPI, p.f. 109^o
 30 2-cicloudecilcarbonil-HPI, p.f. 150 - 151^o
 2-(adamantil-carbonil)-HPI, p.f. 159 - 160^o
 2-(3-metilbenzoil)-HPI, p.f. 124^o

- 2-(4-metilbenzoíl)-HPI, p.f. 183 - 184°
 (+)-2-(4-metilbenzoíl)-HPI, p.f. 180 - 181°; $[\alpha] + 29,2^\circ$
 (-)-2-(4-metilbenzoíl)-HPI, p.f. 181 - 182°; $[\alpha] - 28,5^\circ$
 2-(4-terc.butilbenzoíl)-HPI, p.f. 198°
 5 (+)-2-(4-terc.butilbenzoíl)-HPI, p.f. 181 - 182° $[\alpha] + 21,5^\circ$
 (-)-2-(4-terc.butilbenzoíl)-HPI, p.f. 168 - 169°; $[\alpha] - 20,5^\circ$
 2-(2-flúorbenzoíl)-HPI, p.f. 129°
 (+)-2-(2-fluorbenzoíl)-HPI, p.f. 155-156°; $[\alpha] + 49,1^\circ$
 (-)-2-(2-fluorbenzoíl)-HPI, p.f. 159-161°; $[\alpha] - 49,9^\circ$
 10 2-(3-fluorbenzoíl)-HPI, p.f. 164-166°
 (+)-2-(3-fluorbenzoíl)-HPI, p.f. 156-158°; $[\alpha] + 40,2^\circ$
 (-)-2-(3-fluorbenzoíl)-HPI, p.f. 156°; $[\alpha] - 41,6^\circ$
 2-(4-fluorbenzoíl)-HPI, p.f. 181-182°
 (+)-2-(4-fluorbenzoíl)-HPI, p.f. 200-201°; $[\alpha] + 33,5^\circ$
 15 (-)-2-(4-fluorbenzoíl)-HPI, p.f. 202-203°; $[\alpha] - 32,6^\circ$
 2-(3-clorobenzoíl)-HPI, p.f. 181-182°
 2-(4-clorobenzoíl)-HPI, p.f. 214-215°
 (+)-2-(4-clorobenzoíl)-HPI, p.f. 231-232°; $[\alpha] + 20,4^\circ$
 (-)-2-(4-clorobenzoíl)-HPI, p.f. 233-234°; $[\alpha] - 20,7^\circ$
 20 2-(3,5-diclorobenzoíl)-HPI, p.f. 165-166°
 2-(2,3,4,5,6-pentafluorbenzoíl)-HPI, p.f. 156°
 2-(3-hidroxibenzoíl)-HPI, p.f. 153°
 2-(4-hidroxibenzoíl)-HPI, p.f. 243-245°
 2-(3,5-dihidroxibenzoíl)-HPI, p.f. 250-254° (descomposición)
 25 2-(4-metoxibenzoíl)-HPI, p.f. 204-205°
 (+)-2-(4-metoxibenzoíl)-HPI, p.f. 215°; $[\alpha] + 19,8^\circ$
 (-)-2-(4-metoxibenzoíl)-HPI, p.f. 216°; $[\alpha] - 18,7^\circ$
 2-(2-aminobenzoíl)-HPI, hidrobromuro, p.f. 279-280°
 2-(3-aminobenzoíl)-HPI, p.f. 161-162°
 30 (+)-2-(3-aminobenzoíl)-HPI, p.f. 164-165°; $[\alpha] + 35,9^\circ$

- (-)-2-(3-aminobenzoil)-HPI, p.f. 164-165°; $[\alpha]_D^{20}$ - 36,5°
 2-(4-aminobenzoil)-HPI, p.f. 212-213°
 (+)-2-(4-aminobenzoil)-HPI, p.f. 231-232°; $[\alpha]_D^{20}$ + 23,1°
 (-)-2-(4-aminobenzoil)-HPI, p.f. 231-232°; $[\alpha]_D^{20}$ - 23,0°
 5 2-(3,4-diaminobenzoil)-HPI, p.f. 143°
 2-(3,5-diaminobenzoil)-HPI, p.f. 235-236°
 2-(4-metilaminobenzoil)-HPI, p.f. 220°
 2-(4-dimetilaminobenzoil)-HPI, p.f. 225-226°
 2-(3-formamidobenzoil)-HPI, p.f. 176°
 10 2-(4-formamidobenzoil)-HPI, p.f. 207-208°
 (+)-2-(4-formamidobenzoil)-HPI, p.f. 193°; $[\alpha]_D^{20}$ + 8,6°
 (-)-2-(4-formamidobenzoil)-HPI, p.f. 193°; $[\alpha]_D^{20}$ - 8,4°
 2-(4-acetamidobenzoil)-HPI, p.f. 247-248°
 2-(4-metoxiacetamidobenzoil)-HPI, p.f. 172°
 15 2-(4-metilmercaptobenzoil)-HPI, p.f. 195°
 2-(2-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 188-189°
 2-(3-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 172°
 (+)-2-(3-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 139°; $[\alpha]_D^{20}$ + 2,9°
 (-)-2-(3-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 139°; $[\alpha]_D^{20}$ - 2,9°
 20 2-(4-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 212-213°
 (+)-2-(4-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 223-224°; $[\alpha]_D^{20}$ + 18,5°
 (-)-2-(4-nitrobenzoil)-HPI, p.f. 223-224°; $[\alpha]_D^{20}$ - 21,4°
 2-(3,4-dinitrobenzoil)-HPI, p.f. 219°
 2-(3,5-dinitrobenzoil)-HPI, p.f. 251-252°
 25 2-(3-trifluormetilbenzoil)-HPI, p.f. 148-149°
 2-(4-cianobenzoil)-HPI, p.f. 214-215°
 2-(4-carboxibenzoil)-HPI, p.f. 251°
 2-(4-metoxicarbonilbenzoil)-HPI, p.f. 178°
 2-(2-cloro-4-aminobenzoil)-HPI, p.f. 145°
 30 2-(3-amino-4-clorobenzoil)-HPI, hidrobromuro, p.f. 208-210°

2-(2-cloro-4-nitro-benzoil)-HPI, p.f. 176-177°

2-(3-nitro-4-cloro-benzoil)-HPI, p.f. 192-194°

2-(2-hidroxi-5-cloro-benzoil)-HPI, p.f. 180°

2-naftil-1-carbonil-HPI, p.f. 135°

5 2-naftil-2-carbonil-HPI, p.f. 178°.

b) Una solución de 67,7 g de 2-(4-nitrobenzoil)-HPI en 1500 cc de metanol se hidrogena en 12 g de carbón de paladio al 5 % a 20° bajo presión normal. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se evapora. Del residuo se obtiene
10 la 2-(4-aminobenzoil)-HPI, p.f. 212-213° (en etanol).

c) A 9,6 g de 2-(4-aminobenzoil)-HPI y 3,1 g de trietilamina en 300 cc de cloroformo se agregan 2,4 g de cloruro acetílico en 100 cc de cloroformo y se deja reposar durante 2 horas a 20°. Después, se agregan nuevamente 2,4 g de cloruro acetílico y 3,1 g de trietilamina y se hierve durante 3 horas. La
15 mezcla de reacción se lava con ácido clorhídrico diluido y agua. Después de evaporar el disolvente se obtiene la 2-(4-acetamidobenzoil)-HPI, p.f. 247-248° (en acetona).

d) Una mezcla de 4,8 g de 2-(4-aminobenzoil)-HPI y 1,5 g de solución al 33 % de formaldehído en 200 cc de metanol se hidrogena en 0,5 g de carbón de paladio al 5 %. Se filtra, se evapora y se obtiene la 2-(4-metilaminobenzoil)-HPI, p.f.
20 220°.

e) En el plazo de 2 horas se mezclan, bajo exclusión de humedad, 3,2 g de 2-(4-aminobenzoil)-HPI en 100 cc de dioxano con
25 2,5 g de sulfato dimetílico y, a continuación, se agita a 100° durante 15 horas. Seguidamente se enfría, se agregan 1,4 g de hidróxido potásico en 5 cc de agua y se extrae con cloroformo. Después de evaporar se obtiene la 2-(4-dimetilaminobenzoil)-HPI, p.f. 225-226°.
30

f) A 6,5 g de 2-(oxociclohexilcarbonil)-HPI en 100 cc de etanol se agregan a 0°, en porciones, 1,15 g de borohidruro sódico. Se agita durante 12 horas a 20°, se vierte sobre hielo y se obtiene la 2-(4-hidroxiciclohexilcarbonil)-HPI como mezcla de isómeros.

g) 3,1 g de 2-(4-oximinociclohexil-carbonil)-HPI [p.f. 194°; obtenible de 2-(4-oxociclohexil-carbonil)-HPI e hidroxilamina] se hidrogenan en 100 cc de etanol, a 20° y 5 atmósferas, en presencia de 4 g de níquel Raney hasta su saturación. Al concentrar se obtiene la 2-(4-aminociclohexil-carbonil)-HPI (mezcla de isómeros).

h) 3,2 g de 2-(4-dimetilaminobenzóil)-HPI y 5 g de ioduro metílico en 600 cc de acetonitrilo se calientan durante la noche a 75°, el disolvente se separa por evaporación, la mezcla obtenida se purifica en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol) y se obtiene el ioduro metílico de la 2-(4-dimetilaminobenzóil)-HPI del p.f. 215-216° (en etanol).

i) 3,1 g de 2-(3-ciclohexenil-1-carbonil)-HPI se hidrogenan en 300 mg de óxido de platino en 100 cc de metanol a 20° y presión normal hasta parar, se filtra, se evapora y se obtiene la 2-ciclohexilcarbonil-HPI, p.f. 136-138°.

Ejemplo 2

1-(N-carboximetil-N-ciclohexilcarbonil-aminometil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en bruto, obtenida por reacción de 1,21 g de 2-feniletilamina y 2,73 g de amida de ácido N-(2,2-dimetoxietil)-N-carboximetil-ciclohexancarboxílico (obtenible por reacción de éster N-ciclohexilcarbonil-glicin-trimetilsilílico con cloruro trimetilsilílico/trietilamina y cloroacetaldehidodimetilacetal) se hierve en 20 cc de ácido clorhídrico concentrado a 70°, durante la noche, bajo separa-

ción de agua en tolueno. Al enfriar cristaliza la 2-ciclohexilcarbonil-HPI del p.f. 136-138°.

En forma análoga se obtienen por ciclización de las correspondientes 1-(N-carboximetil-N-acil-aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas:

- 5 2-(pirrolil-2-carbonil)-HPI, p.f. 174°
 2-(tienil-2-carbonil)-HPI, p.f. 132-133°
 2-(tienil-3-carbonil)-HPI, p.f. 142-143°
 2-(5-nitro-tienil-2-carbonil)-HPI, p.f. 172-173°
 10 2-(5-metil-tienil-2-carbonil)-HPI, p.f. 134-136°
 2-(furul-2-carbonil)-HPI, p.f. 120°
 2-(5-bromo-furul-2-carbonil)-HPI, p.f. 209°
 2-(5-nitro-furul-2-carbonil)-HPI, p.f. 182°
 2-(indolil-5-carbonil)-HPI, p.f. 235°
 15 2-(5-metil-pirazolil-3-carbonil)-HPI, p.f. 201°
 2-(tiazolil-4-carbonil)-HPI, p.f. 154°
 2-(2,4-dimetil-tiazolil-5-carbonil)-HPI, p.f. 162-163°
 2-(5-metil-isoxazolil-3-carbonil)-HPI, p.f. 173-174°
 2-picolinoíl-HPI, hidrobromuro, p.f. 163°
 20 2-nicotinoíl-HPI, p.f. 172°
 (+)-2-nicotinoíl-HPI, p.f. 148°; $[\alpha] +25,5^\circ$
 (-)-2-nicotinoíl-HPI, p.f. 156°; $[\alpha] -28,4^\circ$
 2-nicotinoíl-HPI-1'-N-óxido, p.f. 178°
 2-(4-cloronicotinoíl)-HPI, p.f. 158°
 25 2-isonicotinoíl-HPI, p.f. 140-141°
 2-isonicotinoíl-HPI-1'-N-óxido, p.f. 250°
 2-(2,6-dicloro-isonicotinoíl)-HPI, p.f. 207-208°
 2-(quinolil-2-carbonil)-HPI, p.f. 198-200°
 2-(isoquinolil-1-carbonil)-HPI, p.f. 157°
 30 2-(pirazinil-2-carbonil)-HPI, p.f. 153-154°

- 2-(4-metil-piperazinil-1-carbonil)-HPI, hidrocioruro, p.f. 290°
- 2-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridil-3-carbonil)-HPI, hidrocioruro, p.f. 211°
- 5 2-(piperidil-4-carbonil)-HPI, monohidrato, p.f. 146-147°
- 2-(1-formilpiperidil-4-carbonil)-HPI, p.f. 160°
- 2-(tetrahidropiraniil-4-carbonil)-HPI, p.f. 172°
- 2-(cromon-2-carbonil)-HPI, p.f. 155-156°
- 2-(tetrahidrotiopiraniil-4-carbonil)-HPI, p.f. 168°
- 10 2-(tetrahidrotiopiraniil-4-carbonil)-HPI-S-óxido, p.f. 175-180°
- 2-(tetrahidrotiopiraniil-4-carbonil)-HPI-S,S-dióxido, p.f. 253-255°
- 2-(4-aminotetrahidrotiopiraniil-4-carbonil)-HPI, p.f. 157-158°
- 2-(2,1,3-benzotiadiazolil-5-carbonil)-HPI, p.f. 144.

15 Ejemplo 3

3,3 g de 1-ciclohexilcarbonil-3-oxo-4-(2-hidroxi-etil)-5-fenilpiperazina (obtenible por hidrogenación de 3-hidroxi-5-fenilpirazina a 3-oxo-5-fenilpiperazina, reacción con cloruro de ácido ciclohexancarboxílico a la 1-ciclohexil-carbonil-3-oxo-5-fenilpiperazina y reacción con óxido etilénico en presencia de NaOH) se deja reposar en unos 50 cc de HF líquido durante 3 días a 20°, la mezcla de reacción se vierte en agua de hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene la 2-ciclohexilcarbonil-HPI, p.f. 136-138°.

25 Ejemplo 4

A 0,5 g de AlCl₃ en 50 cc de CS₂ se agregan, bajo enfriamiento con hielo, 3,48 g de 1-ciclohexilcarbonil-3-oxo-4-(2-cloroetil)-5-fenil-piperazina [obtenible de 1-ciclohexilcarbonil-3-oxo-4-(2-hidroxi-etil)-5-fenil-piperazina en SOCl₂] en 50 cc de CS₂. Se agita durante 12 horas, se vierte

sobre hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene la 2-ciclohexilcarbonil-HPI, p.f. 136-138º.

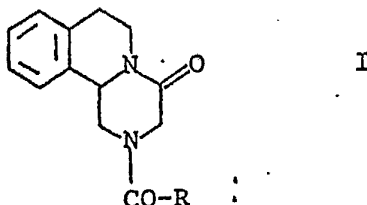
5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de derivados de 2-acil-4-oxo-pirazino-isoquinolina de fórmula general

I



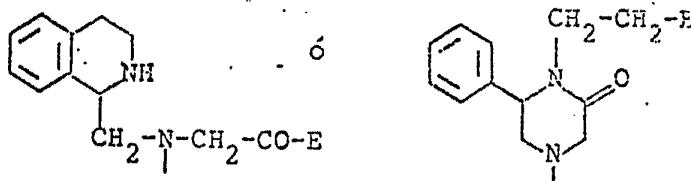
5 donde -CO-R significa un resto acilo con hasta 26 átomos de carbono, donde, en caso de que R signifique un resto fenilo, este resto está sustituido, sus sales fisiológicamente compatibles y sales amónicas cuaternarias, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II

10

Q-CO-R

II

donde Q significa



15 E significa OH, OH funcionalmente modificado o Hal, y Hal significa Ol, Br ó I, y -CO-R tiene el significado indicado en la fórmula I, se cita bajo condiciones disociadoras de HE, y porque, en caso dado, en el producto obtenido un resto R se transforma en otro resto R y/o porque un compuesto racémico de fórmula I obtenido se disocia en sus antípodas ópticos y/o

20 porque un compuesto de fórmula I obtenido se transforma en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases o

sales amónicas cuaternarias y/o porque una base de fórmula I se libera de una de sus sales de adición de ácido.

2. Procedimiento para la obtención de derivados de 2-acil-4-oxo-pirazino-isoquinolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 24, AGO. 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO
p.p. Firmado: Alejandro Calle López

