

408929₂₃



Int. Cl.²: C07D, A61K

Memoria Descriptiva

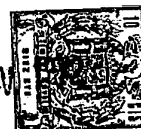
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE DECAHIDRO
QUINOLINOLES SUSTITUIDOS.

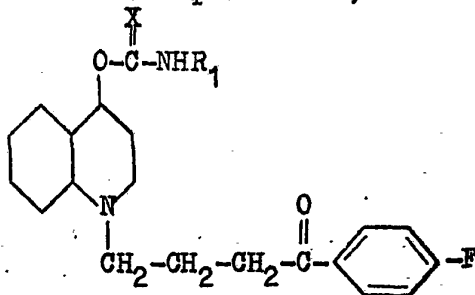
Solicitante: LABAZ, entidad francesa, residente en Avenue Pierre 1er.
de Serbie 39, 75-París 8e, Francia.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos heterocíclicos y, en particular, para preparar nuevos derivados de decahidroquinolinol que poseen propiedades farmacéuticas.

5. El procedimiento de la presente invención propor



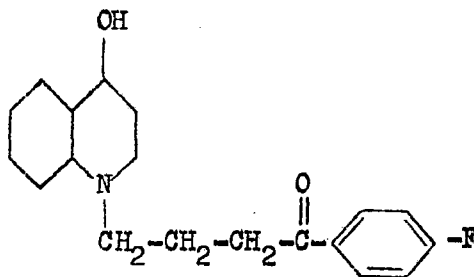
ciones derivados de decahidroquinolinol, de fórmula general:



así como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, en cuya fórmula R_1 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, alilo, un radical cicloalifático, por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo, un radical fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de fluor, cloro o bromo o un grupo metoxi, o un radical aralquilo, por ejemplo, un radical bencilo, y X representa un átomo de oxígeno o de azufre.

10.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I, comprende la reacción de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina de fórmula:



15.

con preferencia en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, benceno, tolueno o xileno y a temperatura ambiente, con un compuesto de fórmula general:

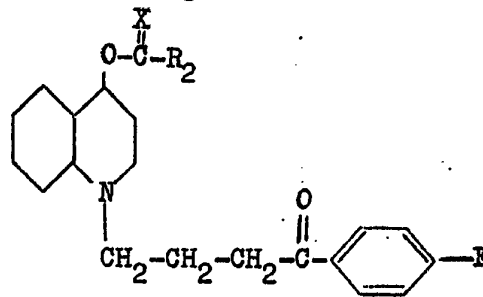


20.

en la que X representa un átomo de oxígeno o de azufre y R_2 representa cloro o un radical fenoxi, para obtener un derivado



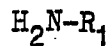
tio- o carboniloxi de fórmula general:



IV

en la que X y R₂ se definen como anteriormente, el cual puede condensarse con amoniaco o una amina primaria de fórmula general:

5.



V

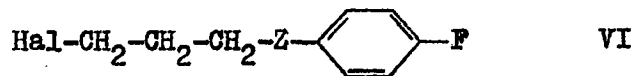
en la que R₁ se define como anteriormente en conexión con la fórmula I, preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, benceno, tolueno o xileno y a temperatura ambiente, para formar el correspondiente éster decahidroquinolinol-carbámico de fórmula I en forma de su base libre, la cual, si se desea, puede hacerse reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico para formar la correspondiente sal de adición de ácido del mismo, farmacéuticamente aceptable.

10.

15.

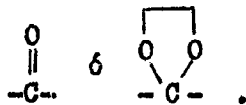
El compuesto de partida de fórmula II, especialmente 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina, puede prepararse mediante reacción de 4-hidroxi-trans-decahidroquinolina con un compuesto halogenado de fórmula general:

20.



en la que Hal representa cloro, bromo o yodo y Z representa

el radical



Esta reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, benceno, tolueno, xi-



5. leno, diclorometano o tetrahidrofurano, o en un medio alcohólico, por ejemplo, butanol o etanol acuoso, o en un medio cetónico, por ejemplo, acetona o metiletilcetona, y en presencia de un aceptor de ácido, preferiblemente un carbonato alcalino, por ejemplo, carbonato potásico o bicarbonato sódico.

La reacción, la cual puede acelerarse mediante el empleo de pequeñas cantidades de yoduro potásico, se realiza preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente.

10. Cuando Z representa un grupo cetal, esta función, si se desea, puede hidrolizarse ulteriormente a un radical oxo, mediante calentamiento en un medio acuoso ácido.

15. Los compuestos halogenados representados por la fórmula VI pueden prepararse de acuerdo con el método descrito en Ind. Chim. Belge 1960, 25, 1073 y la catalización puede efectuarse mediante procesos conocidos.

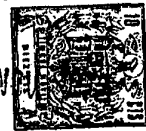
20. La 4-hidroxi-trans-decahidroquinolina es un compuesto conocido y puede prepararse mediante reducción de 4-oxo-trans-decahidroquinolina de acuerdo con el método descrito en Bull. Acad. Sci. USSR, 1962, 1599. Este método produce una mezcla de isómeros axiales y ecuatoriales. Por consiguiente, la reacción de 4-hidroxi-trans-decahidroquinolina con el compuesto halogenado de fórmula VI proporcionará el compuesto de partida de fórmula II, especialmente 1- $\overline{4}$ -(4-fluor-fenil)-4-oxo-butyl-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina, en forma de

25. una mezcla de los isómeros axiales y ecuatoriales. Esta mezcla puede separarse en dos fracciones en virtud de las diferentes solubilidades de los isómeros en un hidrocarburo aromático, tal como benceno. Sin embargo, no ha sido posible todavía para la entidad solicitante determinar si la fracción que es

30. insoluble en hidrocarburos aromáticos está constituida por

408929

23 N



cualquiera de los isómeros axiales o ecuatoriales o posible-
 mente por una mezcla de los dos, y lo mismo se puede decir de
 la fracción soluble. A la vista de esto, el término "forma (1)"
 se utilizará de aquí en adelante para designar el carbinol re-
 presentado por la fórmula II cuyo Rf, en el ensayo elegido
 5. de cromatografía de capa delgada, es superior al Rf del corres-
 pondiente carbinol isomérico que será designado de aquí en ade-
 lante por el término "forma (2)". Los resultados del ensayo
 cromatográfico de capa delgada en cuestión se ilustran en el
 dibujo adjunto, siendo los detalles del ensayo los siguientes:

10.

Soporte: Gel de sílice Merck HF 254

 Espesor : 0,25 mm

 (activación durante 30 minutos a 110°C)

Disolvente de desarrollo y saturación (en atmósfera de amoníaco)

 Hexano : 50,0 ml

15.

 Cloroformo : 47,5 ml

 Metanol: 2,5 ml

Técnica: ascendiendo 10 cm (3 migraciones)

Depósitos: 200 µg (solución en cloroformo)

Revelado: U.V. a 2.540 Å en vapor de yodo

20.

(1) = 1-[4-(fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-hidroxi-trans-
decahidroquinolina [Forma (1)]

(2) = 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-hidroxi-trans-
decahidroquinolina [Forma (2)]

25.

El isómero de "forma (1)" es también el carbinol re-
 presentado por la fórmula II que es el más soluble en un hi-
 drocarburo aromático y con un punto de fusión de 111-113°C,
 mientras que el isómero de "forma (2)" es el carbinol repre-
 sentado por la fórmula II que es el menos soluble en un hi-
 drocarburo aromático y con un punto de fusión de 110°C.

30.

Se utilizarán de aquí en adelante las mismas deno-

23 NOV



minaciones "forma (1)" y "forma (2)" para designar los isómeros correspondientes de las sustancias de fórmulas IV y I de las cuales el producto de partida es tanto la "forma (1)" como la "forma (2)" del carbinol representado por la fórmula II.

5.

En consecuencia, los procedimientos anteriormente descritos para la obtención de los derivados de fórmula I, empleando derivados de fórmula II como productos de partida, son igualmente aplicables a cualquiera de las "forma (1)" y "forma (2)" de los derivados de fórmula II para la preparación de los isómeros correspondientes de fórmula I.

10.

Se ha encontrado que los compuestos obtenidos mediante la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas y, en particular, un efecto anti-adrenérgico inesperado con respecto a ciertas catecolaminas, tales como epinefrina y norepinefrina.

15.

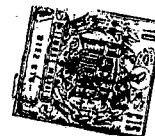
Los compuestos que caen dentro de la definición de la fórmula I, y según se ha descubierto, ejercen una poderosa acción contra la toxicidad de estas aminas biogénicas. Dichos compuestos hacen frente a varios efectos sistémicos de las catecolaminas en cuestión y, más particularmente, a los efectos que se presentan en el sistema cardiovascular, tales como la hipertensión arterial provocada por epinefrina y norepinefrina y la taquicardia causada por la epinefrina. Igualmente, se ha descubierto que estos compuestos reducen la cantidad de epinefrina incrementada experimentalmente en el corazón de animales, así como ciertos desordenes biológicos resultantes de la tensión.

20.

25.

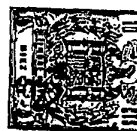
30.

Los compuestos de fórmula I poseen también propiedades anti-arritmicas que llegan a ser evidentes a dosis de 1 a 10 mg/kg con relación a diversos tipos de arritmia cardiaca inducida experimentalmente en el animal, tal como, por ejemplo,



taquicardia ventricular producida por sustancias capaces de perturbar el ritmo cardiaco, tales como estrofantina, cloruro de bario y acetilcolina.

- Asímismo, se ha descubierto que los compuestos obtenidos según esta invención poseen una acción sedante sobre la motricidad. Tal como indica DE SCHEPPER en su disertación sobre compuestos anti-adrenérgicos, tomada de su "Introduction pharmacologique générale [véase "Compendium des Spécialités pharmaceutiques belges" - 1ª edición, página 38 (1972)] "esta (acción sedante) puede ser un impedimento - aunque normalmente fluye una cierta habituación - o, por otro lado, puede ser útil en el caso en el cual se requiera una acción sedante". Se ha observado que la actividad sedante motora de los compuestos obtenidos según la invención, es ejercida en diferentes grados. Por ejemplo, se ha observado que, en las dosis terapéuticas empleadas para producir un efecto anti-adrenérgico o anti-arritmico, ciertos compuestos obtenidos según la invención poseen una acción sedante apreciable sobre la motricidad, mientras que otros están prácticamente exentos de dicho efecto.
- Los compuesto anti-adrenérgicos y anti-arritmicos obtenidos según la invención, pueden emplearse por lo tanto de acuerdo a si se desea o no una acción sedante.
- Finalmente, los compuestos obtenidos según esta invención han resultado ejercer igualmente un efecto favorable sobre los procesos fibrinolíticos y trombolíticos.
- A la luz de estas diversas propiedades, puede considerarse que los compuestos obtenidos según la invención constituyen probablemente unos valiosos agentes para el tratamiento de desórdenes del sistema cardiovascular de origen
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



adrenérgico, tales como, por ejemplo, ciertas formas de hipertensión, taquicardia y arritmia, enfermedades del sistema vascular periférico, tales como arteritis, así como estados ateromatosos y trombóticos en los cuales puede jugar un papel la epinefrina y la norepinefrina. En adición, las propiedades anti-arritmicas de los compuestos obtenidos según esta invención no están limitadas a las arritmias de origen adrenérgico lo cual los hace probablemente útiles en el tratamiento de todo tipo de arritmias. Por último, la acción selectiva de los compuestos obtenidos según esta invención con respecto a los efectos de epinefrina y norepinefrina, los hace potencialmente útiles en el control de aquellas funciones cerebrales en las cuales se sabe que juegan un papel estas dos catecolaminas.

En la actualidad existen numerosas sustancias que son capaces de producir un efecto anti-adrenérgico así como capaces de restaurar el ritmo cardiaco en casos de arritmia. Si bien la mayoría de estas sustancias proporcionan resultados satisfactorios, las mismas no están exentas de efectos secundarios indeseables. Así, ciertos anti-adrenérgicos y más particularmente los agentes anti-adrenérgicos del tipo alfa, están en general dotados con propiedades adrenolíticas y, en consecuencia, pueden dar lugar muy frecuentemente a bradicardia, hiperactividad del tracto gastro-intestinal y, más particularmente, a hipotensión ortostática. En consecuencia, es necesario, a la hora de utilizar estas sustancias, determinar la dosis necesaria para cada paciente individual con el fin de evitar en lo que sea posible la hipotensión ortostática. Esto impone al médico una tarea tediosa y delicada.

Ya son conocidos los derivados de decahidroquinolinol



que tienen propiedades farmacológicas. Por ejemplo, en J. Med. Chem. 9, 455-457 (1966), se describe que los isómeros de 1-metil-4-fenil-trans-decahidro-4-propionoxiquinolina poseen propiedades analgésicas.

5. Sin embargo, no se ha indicado hasta el presente ningún compuesto anti-adrenérgico y anti-arritmico que pertenezca a la serie decahidroquinolinol. Por consiguiente, y a partir de los actuales conocimientos, no ha sido posible deducir cual de los compuestos obtenidos según la invención podrían ejercer efectos anti-adrenérgicos y anti-arritmicos.

10. En la actualidad, se ha creado una nueva clase de compuestos anti-arritmicos y anti-adrenérgicos y, más particularmente, agentes alfa-anti-adrenérgicos que están exentos de cualquier acción adrenolítica. De hecho, no se ha encontrado que los compuestos obtenidos según esta invención inviertan, incluso en dosis elevadas, los efectos hipertensivos de la epinefrina. En consecuencia, las desventajas anteriormente indicadas, las cuales se originan de la acción adrenolítica, pueden evitarse completamente o reducirse al menos de forma considerable, mediante el empleo de los compuestos obtenidos según esta invención.

15. A partir de KERWIN y al. [véase BURGER - Medicinal Chemistry - 2ª edición, página 576 (1960)], ya se conoce que los anti-adrenérgicos conocidos "son demasiado débiles o temporales en su acción para ser eficaces, teniendo aquellos que son más potentes y de una actuación más larga efectos secundarios que limitan su utilidad". Este autor critica aquí de una forma más particular los agentes alfa-anti-adrenérgicos que son adrenolíticos. Por lo tanto, puede llegarse razonablemente a la conclusión de que la investigación de un agente
- 20.
- 25.
- 30.

408929

- 10 -



23 NOV 1972

anti-adrenérgico ideal, en especial uno que carezca de cualquier acción adrenolítica, constituye una materia de principal importancia.

5. Considerados desde este punto de vista, los compuestos obtenidos según la presente invención representan una valiosa contribución al avance de la terapia anti-adrenérgica.

10. Con el fin de demostrar la acción antagonística de los compuestos de la invención con respecto a la toxicidad de epinefrina y noradrenalina, se han realizado varios ensayos con el propósito de determinar las dosis de los compuestos en cuestión que han de ser administradas a ratones, con el fin de asegurar la supervivencia del 50 % de los animales después de la administración de la LD₁₀₀ conocido de estas catecolaminas.

15. Se utilizó el siguiente método empleando epinefrina como la catecolamina.

Los ratones fueron divididos en seis grupos de 20 animales, se administraron, por vía intragástrica, las siguientes dosis del compuesto a ensayar:

20.

Grupo	Dosis en mg/kg del compuesto a ensayar
1	50
2	25
3	10
4	5
5	2,5
6	1

25.

30.

Transcurridos 30 minutos, se inyectó intravenosamente

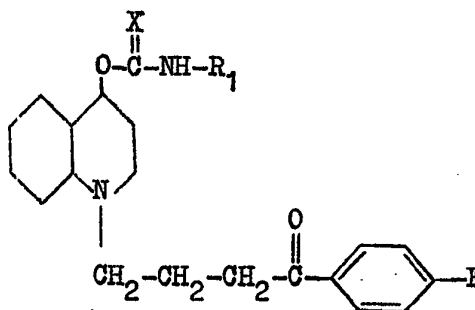
**POOR
QUALITY**



- a cada grupo de animales 1 mg/kg de epinefrina (es decir, la LD_{100}). A continuación, se determinó la dosis del compuesto del ensayo que redujo en un 50 % la mortalidad que podría haber causado la epinefrina bajo las condiciones experimentales empleadas. Esta dosis protectora se expresa como la ED_{50} en mg/kg, en la siguiente Tabla.

- Todos los compuestos se emplearon en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, tal como el hidrocloruro, el oxalato ácido, el fumarato ácido o el metanosulfonato.

TABLA I



X	R ₁	Dosis protectora contra la toxicidad de epinefrina = ED_{50} (mg/kg)	Forma
	hidrógeno	2,50	(1)
15.	metilo	5,00	(1)
	etilo	7,50	(1)
	isopropilo	7,50	(1)
	alilo	17,50	(1)
	fenilo	3,75	(1)
20.	4-metoxi-fenilo	3,75	(1)
	4-fluor-fenilo	2,50	(1)
	4-cloro-fenilo	5,00	(1)
	4-bromo-fenilo	2,50	(1)

408929

- 12 -

23



TABLA I (continuación)

X	R ₁	Dosis protectora contra la toxicidad de epinefrina = ED ₅₀ (mg/kg)	Forma
5.	O 3-cloro-fenilo	17,50	(1)
	O ciclopentilo	5,00	(1)
	O ciclohexilo	17,50	(1)
	S hidrógeno	7,00	(1)
	S metilo	25,00	(1)
10.	S isopropilo	12,50	(1)
	S fenilo	15,00	(1)
	S 3-cloro-fenilo	25,00	(1)
	O hidrógeno	25,00	(2)
15.	O alilo	25,00	(2)

Bajo idénticas condiciones, se encontró que la ED₅₀ de timoxamina era de 25 mg/kg.

20. Estos resultados demuestran que los compuestos obtenidos según esta invención tienen un poderoso efecto antagonístico con respecto a la toxicidad general de epinefrina, particularmente en el caso de los compuestos 4-[(4-bromo-fenil)-carbamoiloxi]-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)], 4-carbamoiloxi-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)] y 4-[(4-cloro-fenil)-carbamoiloxi]-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)] (denominados de aquí en adelante Compuesto A, Compuesto B y Compuesto C, respectivamente) los cuales son de 5 a 10 veces más activos que la timoxamina.

25.

30.



Se realizaron también ensayos con el fin de demostrar las propiedades de los compuestos obtenidos según esta invención con respecto a la hipertensión provocada por epinefrina en el perro anestesiado con pentobarbital sódico y atropinizado.

5. Estos ensayos demostraron que el Compuesto B, por ejemplo, era capaz de causar una disminución notable de la hipertensión a una dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa. Para producir idéntica disminución, en la hipertensión provocada por epinefrina, con timoxamina, fué necesaria una dosis intravenosa de 10 mg/kg.
10. Se realizaron otros ensayos con el fin de determinar la acción de los compuestos de la invención contra arritmia de diversos orígenes. Para estos ensayos, los agentes provocadores de la arritmia empleados fueron estrofantina, cloruro de bario y acetilcolina.
15. En estos ensayos, se encontró que la taquicardia ventricular producida en el perro por estrofantina, de acuerdo con la técnica de Harris y colaboradores, fué corregida rápidamente por el Compuesto B y se restauró el ritmo senoso. El ritmo cardiaco normal se sostuvo al menos durante el periodo de observación de 2 horas que siguió a continuación.
20. Se obtuvieron también resultados positivos en los ensayos que implicaban extrasistoles ventricular producida en el perro anestesiado, de acuerdo con la técnica de Van Dongen, por medio de una inyección intravenosa de 3 mg/kg de cloruro de bario. El ritmo normal fué restaurado en pocos segundos mediante una dosis intravenosa de 5 mg/kg de Compuesto B. Se encontró que el ritmo normal así obtenido no era aceptado de ningún modo por otra dosis intravenosa de 3 mg/kg de cloruro de bario, administrado 30 minutos más tarde. Esto demues-
- 25.
- 30.

408929-14 -

23 NOV. 1974



tra que la acción anti-arritmica del Compuesto B es tanto curativa como profiláctica.

5. En otro ensayo realizado sobre perros anestesiados, se eliminó la fibrilación auricular provocada por acetilcolina de acuerdo con la técnica de Scherf y colaboradores y se restauró el ritmo senoso en el espacio de 60 segundos mediante una dosis intravenosa de 5 mg/kg de Compuesto B. El ritmo cardiaco permaneció normal al menos durante el periodo de observación de 3 horas que siguió a continuación.

10. Se llevaron a cabo otros ensayos farmacológicos con ratones, al objeto de determinar la acción sedante de los compuestos obtenidos según esta invención sobre la motricidad.

15. Los animales fueron divididos en primer lugar en dos grupos, de los cuales uno de ellos recibió el compuesto a ensayar por vía intragástrica y el otro grupo, que constituía el grupo de control, recibió una cantidad equivalente del excipiente empleado con el compuesto a estudiar. Transcurridos 30 minutos, se colocó cada grupo en un recipiente cilíndrico, a través del cual se proyectó un rayo de luz.

20. Por medio de una célula fotoeléctrica, se efectuó un registro del número de veces que los animales de cada grupo pasaban a través de la luz, durante un periodo de 15 minutos. Se llevó a cabo el mismo experimento con otros grupos de ratones pero la dosis del compuesto a ensayar varió de un grupo a otro.

25. La dosis depresiva activa 50 ó AD_{50} , es decir, la dosis del compuesto bajo estudio que provoca una acción depresiva en el 50 % de los animales, puede determinarse a continuación.

30. Todos los compuestos fueron estudiados en forma de

**POOR
QUALITY**

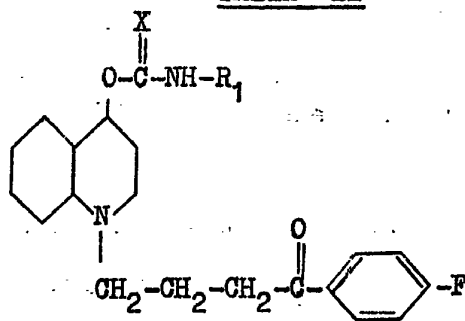


una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, tal como el hidrocioruro, el oxalato ácido, el fumarato ácido o el metanosulfonato.

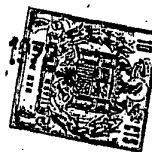
Los resultados obtenidos se indican en la siguiente

5. Tabla.

TABLA II



X	R ₁	AD ₅₀ depresiva en mg/kg	Forma
10.	O	hidrógeno	20 (1)
	O	metilo	10 (1)
	O	etilo	50 (1)
	O	isopropilo	50 (1)
	O	alilo	15 (1)
15.	O	fenilo	35 (1)
	O	4-metoxi-fenilo	35 (1)
	O	4-fluor-fenilo	35 (1)
	O	4-cloro-fenilo	100 (1)
	O	4-bromo-fenilo	75 (1)
20.	O	3-cloro-fenilo	50 (1)
	O	bencilo	>50 (1)
	S	metilo	10 (1)
	S	n-propilo	35 (1)
	S	isopropilo	20 (1)
25.	S	alilo	10 (1)
	S	fenilo	>50 (1)
	S	3-cloro-fenilo	>50 (1)
	O	hidrógeno	20 (2)
O	alilo	15 (2)	



- Las Tablas I y II anteriormente descritas, que proporcionan respectivamente las dosis correspondientes a la ED₅₀ contra la toxicidad general de epinefrina y la acción depresiva motora AD₅₀ en los ratones, permite la realización de la siguiente selección de acuerdo con el efecto deseado:
5. - cualquiera de los compuestos en los cuales la relación entre la acción sedante motora y la acción anti-adrenérgica es favorable a la acción anti-adrenérgica, tal como los Compuestos A y C,
 10. - o los compuestos en los cuales la acción sedante es máxima, tal como el Compuesto B.

- La acción sedante considerable que caracteriza a ciertos compuestos obtenidos según esta invención, tal como, por ejemplo, el Compuesto B, los hace de forma análoga particularmente valiosos en el campo de la neuropsiquiatría y, más particularmente, para el tratamiento de diversas perturbaciones mentales.

- Se llevó a cabo un cierto número de ensayos de toxicidad y, en particular, ensayos de toxicidad aguda en ratones y ratas por vías intragástrica e intraperitoneal.

- En los ensayos de toxicidad aguda con ratones, los animales fueron divididos en cinco grupos de 10 animales cada uno de ellos. Cada grupo recibió, por administración intragástrica, una dosis diferente del compuesto bajo estudio, suspendido en goma arábica al 5 %. Las diversas dosis así administradas fueron las siguientes:

Grupo	Número de mg de compuesto B
1	300
2	500
3	750
4	1000
5	1500

**POOR
QUALITY**



En la siguiente Tabla se proporcionan los resultados obtenidos con el Compuesto B:

Dosis en mg/kg	Número de muertes después de:		
	24 horas	48 horas	7 días
300	0	0	0
500	0	0	0
750	2	2	2
1000	4	4	4
1500	5	5	5

A partir de estos resultados puede calcularse que la LD_{50} del Compuesto B, administrado por vía intragástrica a los ratones, es de 1100 mg/kg.

Para la vía intraperitoneal se utilizaron cinco grupos de 10 ratones cada uno.

Cada grupo de animales recibió una dosis diferente de Compuesto B en una solución acuosa. Las diversas dosis así administradas fueron las siguientes:

Grupo	Número de mg de Compuesto B
1	125
2	150
3	175
4	200
5	250

En la siguiente Tabla se proporcionan los resultados obtenidos con el Compuesto B.

408929

- 18 -

23



Dosis en mg/kg	Número de muertes después de:		
	24 horas	48 horas	7 días
125	0	0	1
150	2	2	2
175	3	3	3
200	7	8	8
250	10	10	10

5.

10.

A partir de estos resultados, puede calcularse que la LD₅₀ del Compuesto B, administrado por vía intraperitoneal a los ratones, es de 180 mg/kg.

15.

En las ratas, se encontró que la LD₅₀ de los Compuestos A y B era de al menos 2500 mg/kg y 1500 mg/kg por vía intragástrica y de aproximadamente 300 mg/kg y 155 mg/kg por vía intraperitoneal, respectivamente.

20.

En comparación con estos valores LD₅₀, se ha encontrado que la timoxamina era considerablemente más tóxica, siendo el valor LD₅₀ para esta última sustancia, cuando se administró a los ratones por vía intraperitoneal, de, por ejemplo, 75 mg/kg.

25.

Podrá apreciarse que para el empleo terapéutico de los compuestos obtenidos según la invención, estos últimos se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo esencial, por lo menos un compuesto de fórmula I, o preferiblemente una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo farmacéutico para el mismo. El vehículo puede ser un diluyente o excipiente sólido o líquido del tipo utilizado normalmente en la producción de medicamentos



listos para emplearse, siendo dicho diluyente o excipiente, por ejemplo, una o más de las siguientes sustancias: agua destilada, alcohol bencílico, azúcar de leche, almidón de maíz, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, fosfato monopotásico, fosfato disódico dihidratado, ácido alginico, sílice coloidal, polietilenglicol.

La composición puede prepararse en una forma adecuada al modo deseado de administración el cual puede ser por vía oral, parenteral o rectal.

Convenientemente para el empleo clínico, la composición se prepara en forma de una dosis unitaria adaptada al modo deseado de administración. La dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una tableta, píldora, polvo empacado, cápsula, jarabe, una solución estéril envasada en un recipiente sellado, tal como una ampolla para inyección, o un supositorio. La cantidad de ingrediente activo en cada dosis unitaria será tal que se requieren una o más unidades para cada administración terapéutica.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Hidrocioruro de 4-carbamoiloxi-1- $\sqrt{4}$ -(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil- $\sqrt{7}$ -trans-decahidroquinolina [Forma (1)]

a) 4-hidroxi-trans-decahidroquinolina

Se refluje una suspensión de 532 g de isopropilato de aluminio en 1 litro de isopropanol seco y se añade, gota a gota, una solución de 326 g (2,13 moles) de 4-oxo-trans-decahidroquinolina en 425 ml de isopropanol seco. La cetona que se forma se elimina continuamente durante 2 horas mediante un sistema Dean-Stark. Se mantiene un volumen constante mediante la adición de isopropanol. Una vez eliminada la cetona se man-



5. tiene el reflujo durante 7 horas, se elimina el disolvente bajo vacío y el complejo así formado se descompone añadiendo 950 ml de agua y 2 litros de benceno. El hidróxido de aluminio que se forma se filtra y el filtro se lava con aproximadamente 2 litros de benceno. Una vez seca la fase bencénica, el disolvente se elimina bajo vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 200 g de 4-hidroxi-trans-decahidroquinolina bruta (p.f. 120-145°C), lo cual representa un rendimiento del 62,2 %.

10. b) 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina

Separación de la "forma (2)"

15. Una solución de 200 g de 4-hidroxi-trans-decahidroquinolina en bruto y 350 g de 4-cloro-1,1-etilendioxi-1-(4-fluor-fenil)-butano en 2 litros de n-butanol, se refluje durante 72 horas en presencia de 200,2 g de carbonato potásico seco. La mezcla se deja enfriar, se filtra el precipitado inorgánico, el disolvente se evapora bajo vacío y el residuo se recibe en 1,5 litros de benceno. Mientras se agita, la solución bencénica se vierte entonces en una solución de ácido clorhídrico (400 ml de ácido clorhídrico concentrado y 1000 ml de agua). Para completar la hidrólisis de la función cetálica, se mantiene la agitación durante 2 horas. La mezcla se decanta entonces, se alcaliniza la fase acuosa por medio de una solución de hidróxido sódico y se extracta con 2 litros de benceno a 18-20°C, durante 15 minutos. En ambas fases, se observa un precipitado el cual se filtra. De este modo, se obtienen 25. 47 g de la forma insoluble de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina [forma (2)], p.f. 85-95°C (sin corregir), lo cual representa un rendimiento del 11 %.

Separación de la "forma (1)"

5. La fase orgánica del filtrado anteriormente obtenido se decanta a continuación, se lava con agua hasta neutralidad y se seca. El disolvente se evapora y se cristaliza un residuo en bruto. Mediante este procedimiento, se separan 238 g de la forma soluble de 1-4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina [forma (1)], p.f. 95-100°C, lo cual representa un rendimiento del 58 %.

10. Después de lavar el producto en bruto con hexano, se obtienen 174,5 g del compuesto puro, p.f. 108-109°C, lo cual representa un rendimiento del 42 %.

c) Hidrocloreuro de 4-carbamiloxi-1-4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil-4-trans-decahidroquinolina [forma (1)],

15. Se enfrían a una temperatura comprendida entre -5°C y 0°C, 520 ml de una solución al 20 % de fosgeno en tolueno. A esta solución de fosgeno (0,545 moles) se añade, a la misma temperatura, una solución de 174 g de 1-4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina [forma (1)] en 2 litros de una mezcla de tolueno/benceno 1:1. La agitación se mantiene entonces durante 3 horas a 0°C y a continuación durante 40 horas a temperatura ambiente.

20. Para eliminar el exceso de fosgeno, la mezcla de reacción se coloca en primer lugar bajo vacío, durante 2 horas, y se calienta entonces a 40-45°C aproximadamente. Después de destilar 750 ml aproximadamente de disolventes, la solución, que contiene el correspondiente derivado 4-cloro-carboniloxi [forma (1)] así formado, se enfría a 0°C, se satura con amoníaco y se agita durante 48 horas, tras lo cual se añaden 500 ml de agua y 500 ml de una solución concentrada de amoníaco. La agitación se continúa durante 24 horas, se filtra

25.

30.

408929 22 -

23 NOV



la solución y el filtro se lava con agua.

5. Por este medio, se obtienen 187,5 g de 4-carbamoil-oxi-1- $\left[4-(4\text{-fluor-fenil})-4\text{-oxo-butil}\right]$ -trans-decahidroquinolina $\left[Forma (1)\right]$ en bruto, que, tras la recristalización en acetato de etilo, proporcionan 144,5 g de un producto que funde a 110°C.

10. El hidrocloreuro de este compuesto se prepara mediante tratamiento de 218,5 g de la base, disuelta en una mezcla de metanol y acetato de etilo, con ácido clorhídrico gaseoso, hasta que se obtiene un pH fuertemente ácido. La mezcla de reacción se concentra hasta que comienza la cristalización y se deja entonces enfriar, tras lo cual se separan por filtración los cristales formados.

15. De este modo, se obtienen 147,5 g de hidrocloreuro de 4-carbamoiloxi-1- $\left[4-(4\text{-fluor-fenil})-4\text{-oxo-butil}\right]$ -trans-decahidroquinolina $\left[Forma (1)\right]$, p.f. 252-254°C, lo cual representa un rendimiento del 67,5 %.

EJEMPLO 2

20. Hidrocloreuro de 4-alilcarbamoiloxi-1- $\left[4-(4\text{-fluor-fenil})-4\text{-oxo-butil}\right]$ -trans-decahidroquinolina $\left[Forma (1)\right]$

25. A partir de 3,19 g (0,01 moles) de 1- $\left[4-(4\text{-fluor-fenil})-4\text{-oxo-butil}\right]$ -4-hidroxi-trans-decahidroquinolina $\left[Forma (1)\right]$, se prepara el correspondiente derivado 4-cloro-carboniloxi $\left[Forma (1)\right]$ mediante el mismo procedimiento al descrito en el ejemplo 1. A la solución bencénica que contiene el derivado 4-cloro-carboniloxi $\left[Forma (1)\right]$, se añaden 10 ml de alilamina disuelta en 25 ml de benceno y la solución resultante se deja reaccionar durante 48 horas a temperatura ambiente.

30. Se añaden 100 ml de agua y después de 1 hora se alcaliniza la solución por adición de carbonato potásico. La fase



- acuosa se decanta y después de la ulterior extracción con benceno, las fases bencénicas se lavan con agua. Después de secar, el benceno se elimina y el producto bruto se recristaliza en benceno. Por este medio, se obtienen 1,30 g de 4-alil-carbamoiloxi-1-4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butyl-7-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]; p.f. 92°C.

5. El hidrocioruro de este compuesto se prepara tratando una solución de la base, en éter, con ácido clorhídrico gaseoso, y dicha hidrocioruro tiene un p.f. 148-160°C (cuando se recristaliza en acetato de etilo).

10. Mediante el mismo procedimiento, se preparan los siguientes compuestos a partir del derivado 4-cloro-carboniloxi [Forma (1)] correspondiente y de la amina apropiada:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión en °C</u>
15.	Hidrocioruro de 1- <u>4</u> -(4-fluor-fenil)-4-oxo-butyl- <u>7</u> -4-metilcarbamoiloxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	119-122
20.	Oxalato ácido de 4-etilcarbamoiloxi-1- <u>4</u> -(4-fluor-fenil)-4-oxo-butyl- <u>7</u> -trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	146-150
	Oxalato ácido 1- <u>4</u> -(4-fluor-fenil)-4-oxo-butyl- <u>7</u> -4-n-propilcarbamoiloxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	123-130
25.	Fumarato ácido de 1- <u>4</u> -(4-fluor-fenil)-4-oxo-butyl- <u>7</u> -4-isopropilcarbamoiloxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	± 90
	Hidrocioruro de 1- <u>4</u> -(4-fluor-fenil)-4-oxo-butyl- <u>7</u> -4-fenilcarbamoiloxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	144-146

408929-24 -

23



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión en °C</u>
	Hidrocioruro de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-[4-(4-metoxi-fenil)-carbamoiloxi]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	149-151
5.	Hidrocioruro de 4-[4-(4-fluor-fenil)-carbamoiloxi]-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	120-123
10.	Hidrocioruro de 4-[4-(4-cloro-fenil)-carbamoiloxi]-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	191-193
	Hidrocioruro de 4-[4-(4-bromo-fenil)-carbamoiloxi]-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	165-175
15.	Metanosulfonato de 4-[3-cloro-fenil)-carbamoiloxi]-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	179-181
	Hidrocioruro de 4-bencilcarbamoiloxi-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	112-115
20.	Metanosulfonato de 4-ciclopentilcarbamoiloxi-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	209-210
	Hidrocioruro de 4-ciclohexilcarbamoiloxi-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	120-125
25.		

EJEMPLO 3

4-Carbamoiloxi-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]

30. A la vez que se agita, se añaden gota a gota 11,73 g (0,075 moles) de cloroformato de fenilo a una solución de



- 15,97 g (0,05 moles) de 1-4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil-7-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)] en 10 ml de piridina y 160 ml de benceno, teniendo cuidado de mantener la temperatura entre 0 y 30°C. La agitación se continúa durante 48 horas a temperatura ambiente y la solución se vierte entonces en una solución acuosa de carbonato sódico. La fase acuosa se decanta y se extracta con benceno. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se decolora con carbón vegetal activo, tras lo cual se elimina el disolvente. A continuación, se añaden al residuo 100 ml de metanol saturado con amoníaco. Después de 34 horas a temperatura ambiente, se filtra la solución y el filtro se lava con éter.

- De esta manera, se obtienen 11,1 g de 4-carbamiloxi-1-4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil-7-trans-decahidroquinolina [Forma (1)] en bruto, p.f. 94-95°C.

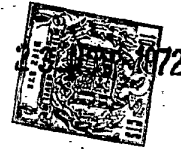
EJEMPLO 4

Hidrocloreuro de 4-carbamiloxi-1-4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil-7-trans-decahidroquinolina [Forma (2)]

- A partir de 3,19 g (0,01 moles) de 1-4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil-7-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina [Forma (2)] obtenida como se describe en el ejemplo 1, se prepara el correspondiente derivado 4-cloro-carboniloxi [Forma (2)] en tetrahidrofurano, de una forma análoga a la empleada en el ejemplo 1.

- El derivado 4-cloro-carboniloxi [Forma (2)] se hace reaccionar entonces con amoníaco y el compuesto resultante se separa en la forma descrita en el ejemplo 1, recristalizándose en acetona.

- Mediante este procedimiento, se obtienen 1,5 g de 4-carbamiloxi-1-4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil-7-trans-deca-



hidroquinolina [Forma (2)], p.f. 153-155°C.

El hidrocloreuro correspondiente se prepara a partir de una solución etérea de la base libre y ácido clorhídrico, de forma conocida, y se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo/acetona/metanol para dar un p.f. de 243-244°C.

5.

De la misma forma, haciendo reaccionar el correspondiente derivado 4-cloro-carboniloxi [Forma (2)] con la amina apropiada, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión en °C</u>
10.	Hidrocloreuro de 4-alilcarbamoiloxi-1- [4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans- decahidroquinolina [Forma (2)]	224-226
15.	Hidrocloreuro de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4- oxo-butil]-4-fenilcarbamoiloxi-trans-deca- hidroquinolina [Forma (2)]	232-234
	Hidrocloreuro de 4-[4-cloro-fenil]-car- bamoiloxi-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]- -trans-decahidroquinolina [Forma (2)]	215-218
20.	Hidrocloreuro de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo- butil]-4-[4-metoxi-fenil]-carbamoiloxi]- trans-decahidroquinolina [Forma (2)]	203-205
	Hidrocloreuro de 4-[3-cloro-fenil]-carba- moiloxi-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]- -trans-decahidroquinolina [Forma (2)]	231-233

25.

EJEMPLO 5

Hidrocloreuro de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-tiocarba-
moiloxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]

Se hacen reaccionar, durante 60 horas, a temperatura ambiente, 3,19 g (0,01 moles) de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-

30.

butil]-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)] disuelta

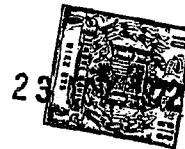


en 40 ml de benceno, con 2,3 g (0,02 moles) de tiofosgeno disuelto en 10 ml de benceno, para formar el correspondiente derivado 4-cloro-tiocarboniloxi [Forma (1)].

5. Mediante destilación parcial del benceno, se elimina el exceso de tiofosgeno y mediante un proceso similar al descrito en el ejemplo 1, se trata el derivado 4-cloro-tiocarboniloxi [Forma (1)] con amoniaco, para formar 1,27 g de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-tiocarbamoiloxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]. El hidrocioruro, preparado a partir de la base en forma en sí conocida, tenía un p.f. de 223-225°C cuando se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/acetona/metanol.

10. Mediante el mismo procedimiento pero empleando el derivado 4-cloro-tiocarboniloxi [Forma (1)] con una amina apropiada en lugar de amoniaco, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión en °C</u>
20.	Hidrocioruro de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-metiltiocarbamoiloxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	191-193
	Hidrocioruro de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-n-propil-tiocarbamoiloxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	200-202
25.	Hidrocioruro de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-isopropiltiocarbamoiloxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	183-185
30.	Hidrocioruro de 4-aliltiocarbamoiloxi-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	180-182



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión en °C</u>
	Fumarato de 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-feniltiocarbamoiloxi-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	193-194
5.	Fumarato de 4-[3-cloro-fenil]-tiocarbamoiloxi-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	184-185

EJEMPLO 6

10. Se preparan tabletas granulando y comprimiendo los siguientes ingredientes, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg por tableta</u>
15.	Hidrocioruro de 4-carbamoiloxi-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	40,0
	Lactosa	90,0
	Almidón de maíz	54,0
	Polivinilpirrolidona	6,0
	Acido algínico	4,0
20.	Talco	4,0
	Silice coloidal	0,5
	Estearato de magnesio	1,0
		<hr/> 200,0

EJEMPLO 7

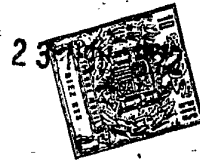
25. Se preparan soluciones inyectables de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas, a partir de los siguientes ingredientes:

	<u>Solución inyectable I</u>	<u>mg</u>
	<u>Ingrediente</u>	
30.	Hidrocioruro de 4-carbamoiloxi-1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-trans-decahidroquinolina [Forma (1)]	10

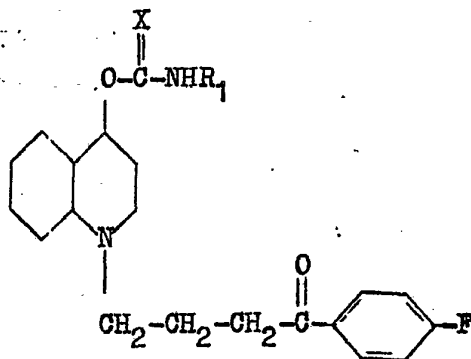


	<u>Ingrediente</u>	<u>mg</u>
	Alcohol bencílico	10
	Polietilenglicol 400	40
	Agua destilada q.s. para dar	1 ml
5.	<u>Solución inyectable II</u>	
	<u>Ingrediente</u>	<u>mg</u>
	Hidrocioruro de 4-carbamcoiloxi-1- \int 4-(4-fluor- fenil)-4-oxo-butyl \int -trans-decahidroquinolina	
	\int forma (1) \int	10,0
10.	Alcohol bencílico	20,0
	Fosfato monopotásico	1,5
	Fosfato disódico .2H ₂ O	1,0
	Polivinilpirrolidona	20,0
	Agua destilada q.s. para dar	1,0 ml
15.	<u>NOTA</u> =====	
	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. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 54.466/71 de 23 de noviembre de 1.971, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE DECAHIDROQUINOLINOLES SUSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:	
20.		
25.		
30.	1.- Procedimiento para preparar derivados de decahidroquinolinos sustituidos, \int forma (1) \int , de fórmula gene-	

MGE

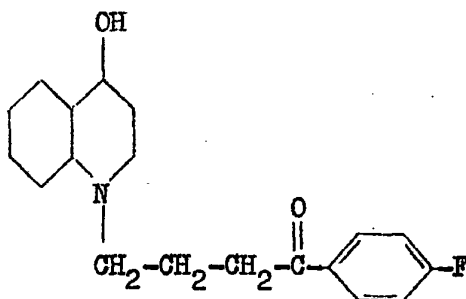


rel: ...



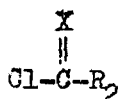
Ia

- así como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, en cuya fórmula R_1 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, alilo, un radical cicloalifático, por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo, un radical fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de fluor, cloro o bromo o por un grupo metoxi, o un radical aralquilo, por ejemplo, un radical bencilo, y X representa un átomo de oxígeno o de azufre; caracterizado porque comprende reaccionar
5. 1-4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butyl-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina [forma (1)] de fórmula:
- 10.



IIa

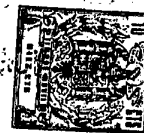
- cuyo R_f en el ensayo elegido de cromatografía de capa delgada es superior al del correspondiente carbinol isomérico, en un disolvente inerte, con un compuesto de fórmula general:
- 15.



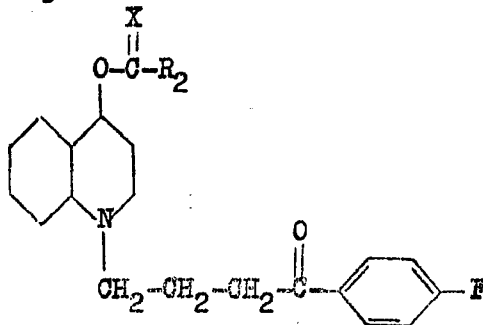
III

en la que X representa un átomo de oxígeno o de azufre y R_2 representa cloro o un radical fenoxi, y condensar, en un disol-

me

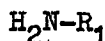


vente inerte, el derivado tio- ó carboniloxi [forma (1)] obtenido, de fórmula general:



IVa

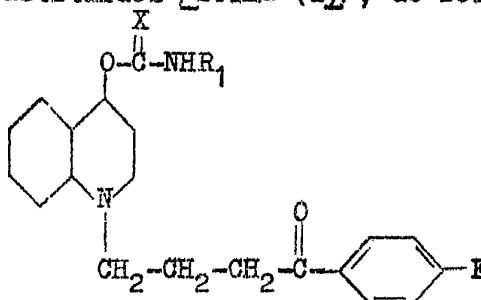
en la que X y R₂ se definen como anteriormente, con amoniaco o una amina primaria de fórmula general:



V

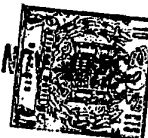
en la que R₁ se define como anteriormente en conexión con la fórmula Ia, para formar el derivado decahidroquinolinol requerido, el cual, si se desea, puede hacerse reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico apropiado para formar la correspondiente sal de adición de ácido del mismo, farmacéuticamente aceptable.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar los derivados de decahidroquinolinol sustituidos [forma (2)], de fórmula general:

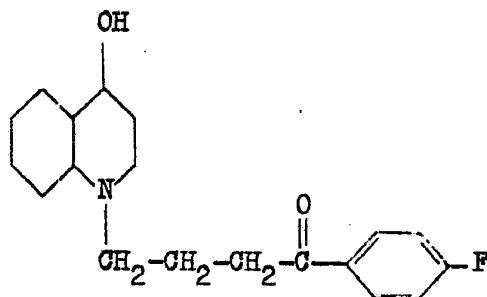


Ib

así como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, en cuya fórmula R₁ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, alilo; un radical cicloalifático, por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo, un radi-

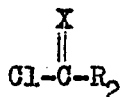


el fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de fluor, cloro o bromo o un grupo metoxi, o un radical aralquilo, por ejemplo, un radical bencilo, y X representa un átomo de oxígeno o de azufre; se hace reaccionar 1-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-4-hidroxi-trans-decahidroquinolina [Forma (2)] de fórmula:



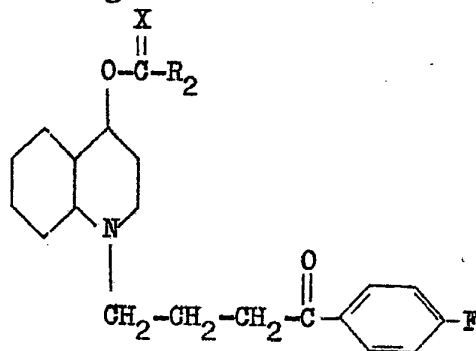
IIb

cuyo Rf en el ensayo elegido de cromatografía de capa delgada es inferior al del correspondiente carbinol isomérico, en un disolvente inerte, con un compuesto de fórmula general:



III

en la que X representa un átomo de oxígeno o de azufre y R₂ representa cloro o un radical fenoxi, y se condensa, en un disolvente inerte, el derivado tio- o carboniloxi [Forma (2)] obtenido de fórmula general:



IVb

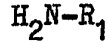
en la que X y R₂ se definen como anteriormente, con amoniaco o una amina primaria de fórmula general:

ME

408929

- 33 -

23 NOV



V

5. en la que R_1 se define como anteriormente en conexión con la fórmula Ib, para formar el derivado decahidroquinolinol requerido el cual, si se desea, puede hacerse reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico apropiado para formar la correspondiente sal de adición de ácido del mismo, farmacéuticamente aceptable.

10. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el disolvente inerte se elige entre benceno, tolueno y xileno.

4.- Procedimiento para preparar derivados de decahidroquinolinoles sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 33 hojas escritas a máquina por una sola cara.

23 NOV. 1972

Madrid,

L A B A Z,

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
C/ de Euzkadi, 1, Caseta Foralada

ACE