

Int. Cl. e 07 D // A61K

11 FEB. 1977  
**CONCEDIDA**

439.299

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,  
Indiana, Estados Unidos.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COM-  
PUESTOS DE DECAHIDROISOQUINOLINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 487.342 del 10-7-74

1                   La presente invención se relaciona a un proce-  
dimiento para la preparación de fenildecahidroisoquinoli-  
nas 1-n-propil-3a-substituídas, útiles como agonistas anal-  
gésicos.

5                   Desde hace mucho tiempo se sabe que ligeras mo-  
dificaciones químicas a la molécula de la morfina conducen  
a agonistas analgésicos que difieren grandemente en su po-  
tencia y propiedades adictivas. Por ejemplo, la codeína,  
el éter metílico de la morfina, es un agonista analgésico  
10                   relativamente suave que tiene ligero riesgo de dependen-  
cia (adicción). Por otra parte, la heroína, el derivado de  
diacetilo de la morfina, es un agonista poderoso y con un  
potencial de adicción extremadamente elevado. Además, des-  
de el año de 1915, Pohl encontró que cuando el grupo N-meti-  
15                   lo de la codeína era reemplazado con un grupo alquilo, el  
compuesto resultante, la N-alilnorcodeína, era un agonista  
hipnótico. En 1940, se sintetizó la N-alilnormorfina o na-  
lorfina y se demostró que tenía una alta habilidad especí-  
fica para invertir los efectos depresivos de la morfina.  
20                   Otras modificaciones químicas sencillas de la molécula de  
la morfina han producido muchas drogas interesantes. De es-  
ta forma, un área fructífera de investigación en la búsque-  
da de mejores analgésicos de alta potencia y/o bajo riesgo  
de dependencia (adicción) ha sido la modificación química  
25                   de la molécula de la morfina.

                  Además de modificar la estructura del anillo de  
la morfina por medios químicos, los químicos han desarrolla-  
do un segundo campo relacionado de investigación -la prepa-  
ración de ciertas estructuras parciales de la morfina- te-  
niendo en mente el mismo fin que el anterior; es decir, la  
30

1 síntesis de agonistas analgésicos mejorados y/o antagonis-  
tas analgésicos de mejores propiedades. Por ejemplo, la -  
meperidina, un analgésico ampliamente utilizado, puede ser  
escrito como una estructura parcial de la morfina. Se han  
5 preparado muchas otras estructuras parciales de la morfina,  
algunas de las cuales tienen propiedades agonistas analgésicas  
mejoradas y otras, particularmente aquellas con un  
grupo alilo ligado al nitrógeno del anillo, tienen propie-  
dades antagonistas hipnóticas. Se ha esperado que la inves-  
10 tigación de la estructura parcial de la morfina produzca un  
compuesto que tenga ambas propiedades de agonistas y anta-  
gonistas de hipnóticos, puesto que la propiedad de antago-  
nista de hipnótico aseguraría al usuario que el compuesto  
tendría una probabilidad de dependencia grandemente redu-  
15 cida. Se ha encontrado que dos analgésicos que se han pue-  
sto a la venta recientemente, la pentazocaína y la fenazo-  
caína son tanto antagonistas como agonistas aún cuando re-  
tienen a un cierto grado de riesgo de dependencia a los  
hipnóticos.

20 Una estructura parcial de la morfina potencial  
puede ser descrita como una decahidroisoquinolina con un  
grupo hidroxifenilo substituído en un átomo de carbono de  
la junta de anillo en la posición para con respecto al ni-  
trógeno de la isoquinolina. Un intento para preparar dicho  
25 compuesto es el que describe Boekelheide en un trabajo que  
apareció en J. Am. Chem. Soc., 69, 790 (1947). Este tra-  
bajo establece la preparación de lo que, de acuerdo con  
la enumeración que en ese entonces se acostumbraba, eran  
las 10-fenildecahidroisoquinolinas. Sin embargo, el autor  
30 obtuvo como conclusión, que el compuesto (IX) tenía una -

1 configuración cis y mostraba (pié de página 5) baja ac-  
tividad analgésica. La síntesis en sí misma es complicada  
y no exenta de ambigüedad. Sugimoto y colaboradores, en  
5 J. Pharm. Soc. Japan, 75 177 (1955), C.A. 1956 1814b des-  
cribió la síntesis de las decahidroisoquinolinas 8- ó 10-  
alquiladas. La referencia también muestra la estructura -  
parcial de la morfina, 10-(m-hidroxifenil)-3-metilisoqui-  
nolina (en la actualidad llamada la 1-metil-3a-(m-hidroxi-  
fenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina) pero  
10 sin suministrar una síntesis para ella. Estos autores, de  
hecho, no describen la preparación de ninguna decahidroiso-  
quinolina, sino que describen solamente la preparación de  
análogos de la decahidroisoquinolina.

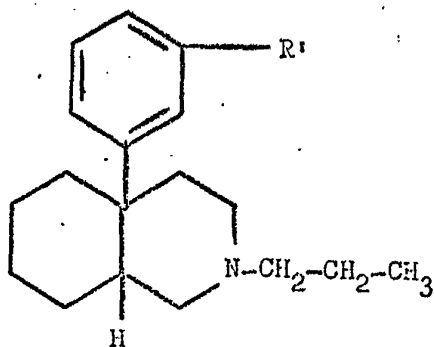
15 La Patente belga número 802,557 otorgada en  
enero 19 de 1974, expone un método general para la prepara-  
ción de las 3a-fenildecahidroisoquinolinas N-substituídas  
y específicamente exhibe las 3a-fenil, 3a-(m-metoxifenil) y  
3a-(m-hidroxifenil)-1-metildecahidroisoquinolinas, 3a-(m-me-  
toxifenil) y 3a-(m-hidroxifenil)-1-fenetildecahidroisoqui-  
20 nolinas, y la 1-ciclohexilmetil-3a-fenildecahidroisoquino-  
lina.

25 Finch y sus colaboradores en J. Org. Chem., -  
39, 1118 (1974) describe la trans-dl-1-metil-3a-fenil-1,2,  
3,3a,4,5,7a,8-octahidroisoquinolina (fórmula 2d, página  
1119) y el correspondiente compuesto cis-dl-decahidroiso-  
quinolina (fórmula 26, página 1120) la que había sido pre-  
parada previamente por Boekelheide (también citado) y por  
Boekelheide y Schilling J. Am. Chem. Soc., 72, 712 (1950).  
30 La mayor parte de la publicación de Finch y colaboradores  
sin embargo, trata de un intento de la preparación de de-

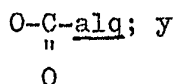
1 rivados de 5-hidroxi. Finch y colaboradores utilizan un -  
sistema de numeración diferente para el anillo de isoqui-  
nolina, utilizando una numeración de tipo naftaleno en vez  
de designar el nitrógeno del anillo como en la posición 1.  
5 De esta forma, Finch y colaboradores numeran los compues-  
tos como derivados de 2-metil-4a-fenil-6-hidroxi.

Las 1-propildecahidroisoquinolinas no son des-  
critas en forma específica previamente. Las propiedades de  
los compuestos de la decahidroisoquinolina substituídos  
10 en la posición 1 con un grupo alquilo, varían de manera -  
impredecible. Por ejemplo, la 1-metil-3a-(m-hidroxifenil)-  
1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina sólo tiene pro-  
piedades agonistas analgésicos y no tiene un antagonismo  
analgésico. El correspondiente compuesto 1-etilo, sin em-  
15 bargo, exhibe ambas propiedades agonista y antagonista.  
Sorprendentemente, el compuesto N-propilo nuevamente tie-  
ne sólo propiedades agonistas.

Esta invención proporciona un procedimiento pa-  
ra la preparación de decahidroisoquinolinas de la fórmula  
20 I siguiente:

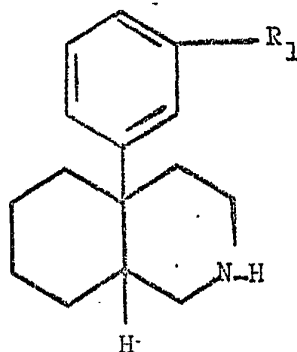


25 en la que R' es O-alg, OH, ó



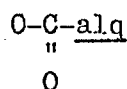
1                    Alq es alquilo (de C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>), y las sales de  
adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las -  
mismas;

5                    caracterizado en que se reacciona un compuesto de la fór-  
mula II



15                    en la que R<sub>1</sub> es OH ó O-alq,  
con un n-propilhaluro; y si se desea se convierte el com-  
puesto de decahidroisquinolina obtenido en esta forma en  
el que R' es hidroxilo al compuesto correspondiente en el  
que R' es alcoxi o alcanoiloxi.

20                    Un grupo preferido de los compuestos de esta  
invención son aquellos en los que R' es O-alq u OH y gru-  
pos preferidos en particular son aquellos en los que R' es  
solamente OH. También quedan incluidos dentro del alcance  
de esta invención las sales de adición de ácido farmacéu-  
ticamente aceptables de las bases anteriores formadas con  
ácidos no tóxicos. En la fórmula anterior, el término alq  
25                    (de C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>), para el cual alq es el símbolo, incluye -  
metilo, etilo, isopropilo, y n-propilo; de esta forma, el  
término O-alq , incluye metoxi o etoxi. De manera similar,



30                    incluye acetoxi, propionoxi y butiroxi.

Las sales farmacéuticamente aceptables de las

1 bases de amina de esta invención representadas por la fórmula anterior se forman con ácidos no tóxicos, por ejemplo, sales derivados de ácidos inorgánicos tales como: ácido -  
5 clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nitroso, o ácido fosforoso, así como sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos que incluyen ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcancoicos substituídos con fenilo, ácidos hidroxialcancoicos y alcandioicos, ácidos aromáticos,  
10 cos, o ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Dichas sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, por lo tanto, sales de sulfato, piro-sulfato, cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propionato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato.  
15 benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, bencensulfonatos, toluensulfonato, clorobencensulfonato, xilensulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, nitrato, lactato, beta-hidroxi-butirato, glicolato, maleato, tartrato, metansulfonato, propansulfonato, naftalen-1-sulfonato, o naftalen-2-sulfonato.

25 Los substituyentes en las cabezas de puente, el fenil meta-substituído en 3a y el hidrógeno en 7a, pueden tener ya sea una relación cis o trans uno con respecto al otro; es decir, los dos substituyentes pueden estar en el mismo "lado" del sistema de anillo de decahidroisoquinolina (cis) o en el "lado" opuesto (trans). Adicionalmente,  
30 te, ambos átomos de carbono 3a y 7a son asimétricos, dando

1 lugar en esta forma en cada uno de los compuestos a 4 isó-  
meros ópticos, que ocurren como los racematos a los que se  
les designa como los pares cis-dl y trans-dl. La fórmula I,  
5 por lo tanto, tiene la intención de abarcar ambos isómeros  
ópticos, los racematos cis-dl y trans-dl, y sus enantiomor-  
fos individuales y los isómeros estructurales puesto que,  
hasta donde se conoce, todos los isómeros individuales de  
algunas mezclas de isómeros son útiles como agonistas anal-  
gésicos. Sin embargo, pueden existir grandes diferencias  
10 cuantitativas en la potencia agonística analgésica entre  
los isómeros o racematos individuales. Aquellos compuestos  
de acuerdo con la fórmula I anterior que están en la con-  
figuración trans, es decir, el par racémico trans-dl y los  
isómeros individuales trans tales como los compuestos -  
15 trans-l son los preferidos.

Los compuestos de esta invención se preparan de  
acuerdo con el procedimiento siguiente utilizando la sín-  
tesis de los compuestos en los que R' es metoxilo simple-  
mente con fines ejemplares:

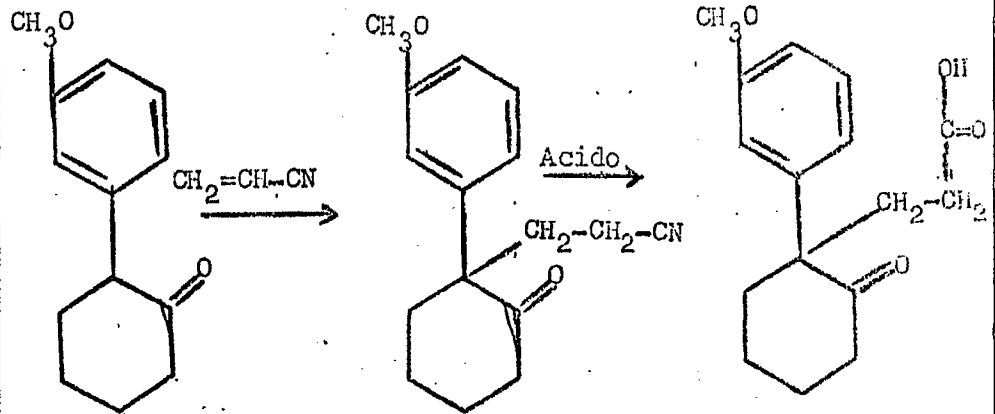
20 La 2-(2-cianoetil)-2-(m-metoxifenil)ciclohexa-  
nona, preparada por el método de Boekelheide, J. Am. Chem.  
Soc., 69 790 (1974), se hidroliza hasta convertirla en la  
2-(2-carboxietil)-2-(m-metoxifenil) ciclohexanona. El áci-  
do libre formado de esta manera se reacciona con cloroformato  
25 de etilo en la presencia de trietilamina para produ-  
cir el anhídrido del ácido que a su vez se reacciona con  
la azida de sodio. El producto de esta reacción, una azida  
de acilo, se descompone bajo condiciones que promueven la  
redistribución de Curtius para producir un isocianato el  
30 que, al reflujarlo con ácido acuoso, produce una imina de

1

la fórmula III. Esta secuencia de reacciones se ilustra a continuación:

Secuencia de Reacción 1

5

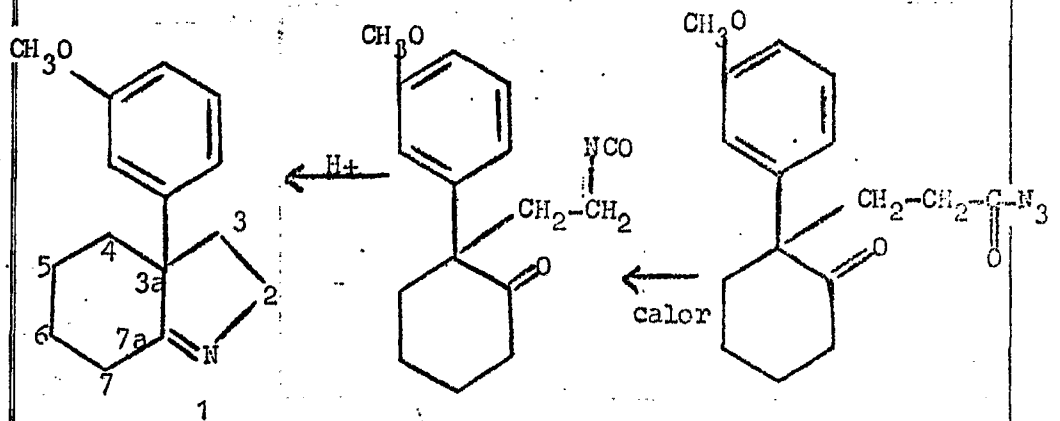


10

1.  $\text{Cl}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OEt}^+$
2.  $\text{NaN}_3$

15

20



25

III

30

Al llevar a cabo las transformaciones químicas delineadas en la Secuencia de Reacción 1, la función nitrilo de la 2-(beta-cianoetil)-2-(m-metoxifenil) ciclohexanona de preferencia se hidroliza utilizando un ácido mineral en un medio fuertemente ácido; por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso

1 so 1.2N en ácido acético acuoso a entre 60 y 70 por ciento.  
Pueden utilizarse también otros ácidos minerales tales como el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico, así como también puede utilizarse un medio de reacción puramente acuoso, sin afectar el rendimiento de la pureza del producto en ninguna forma. Puede utilizarse también la hidrólisis alcalina, pero es necesario utilizar condiciones de reacción un tanto más energéticas a fin de llevar a cabo la hidrólisis más allá de la etapa intermedia de amida a la sal del ácido libre. Pueden utilizarse solventes inertes de más elevado punto de ebullición tales como dietilenglicol. La segunda etapa de la secuencia de reacción, la formación de un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido a partir del ácido carboxílico de la etapa previa, puede lograrse utilizando cualquiera de los agentes clorantes más suaves, por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o de preferencia cloroformato de etilo. Puede utilizarse también un aceptor de ácido tal como trietilamina para aprovecharse de la formación del cloruro de ácido deseado, utilizando un disolvente inerte. La reacción del cloruro del ácido formado de esta manera con la azida de sodio para formar la azida del ácido, se lleva a cabo bajo condiciones standard. Sin embargo, debe reconocerse que existe un procedimiento alterno para preparar la azida; es decir, la formación de la hidrazida por la reacción de una hidrazina anhidra con el cloruro del ácido seguido por la formación de la azida con ácido nitroso. La redistribución de la azida bajo condiciones de redistribución de Curtius, que consiste simplemente en calentar la azida, de cualquier manera que haya sido sintetizada, a la temperatura de re-

5

10

15

20

25

30

1 flujo en benceno o tolueno durante un periodo comprendido  
entre 1 y aproximadamente 24 horas, produce el isocianato  
esperado. La acidificación del producto de isocianato da  
5 directamente el 3H-indol (III). La acidificación se lleva  
a cabo calentando el isocianato con un ácido mineral con-  
centrado como por ejemplo ácido sulfúrico o ácido clorhí-  
drico durante un tiempo comprendido entre 12 y 24 horas.  
El producto, como la base libre, se aísla basificando el  
10 medio de reacción, por ejemplo, con hidróxido de sodio, o  
con carbonato de sodio.

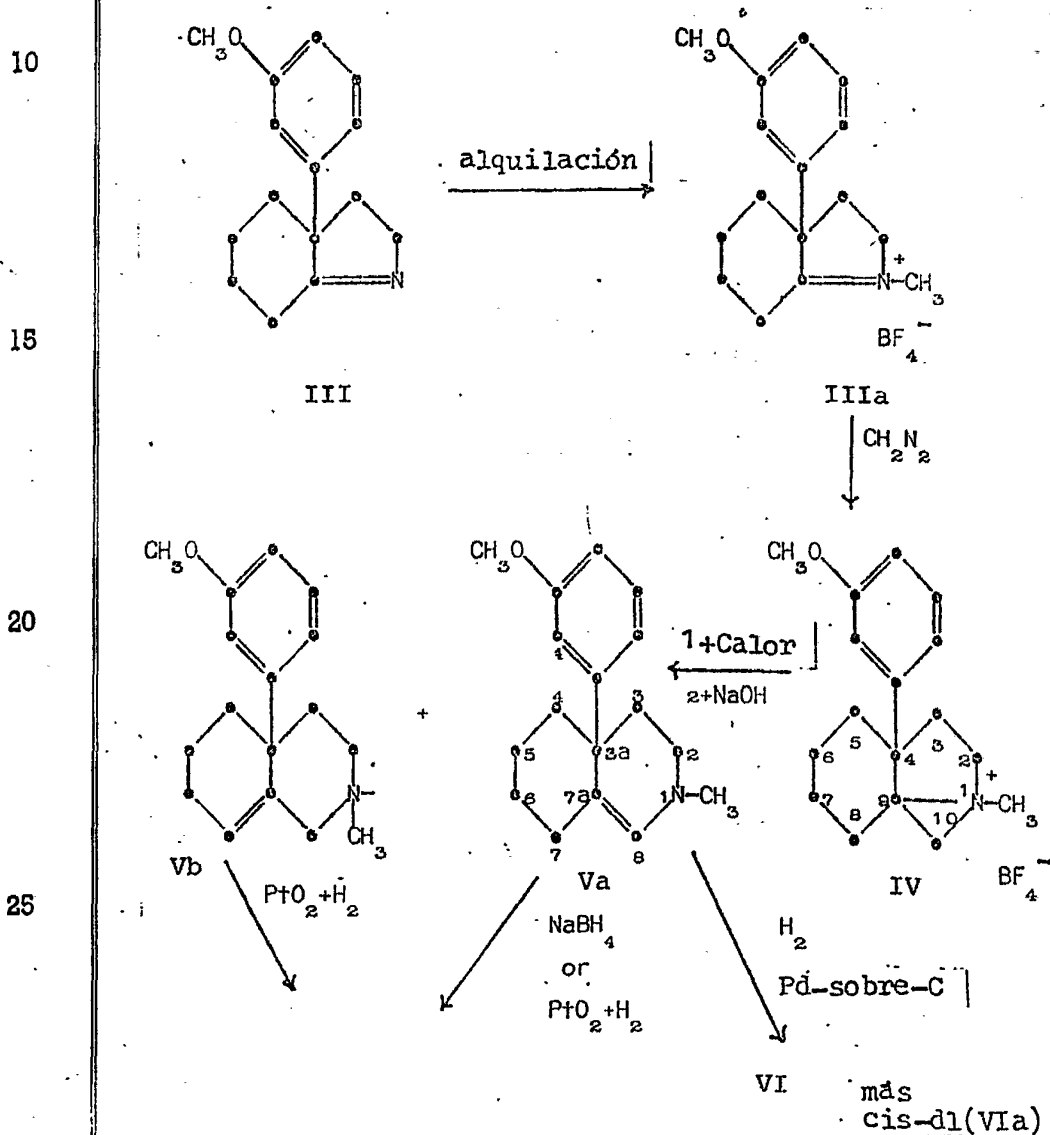
El compuesto de la fórmula III anterior se de-  
nombra el 3a-(m-metoxifenil)-3H-indol o 3a-(m-metoxifenil)-  
3H-benzo[b]pirrol.

15 La secuencia de Reacción 2 siguiente indica la  
reacción adicional de los intermediarios de la secuencia  
de Reacción 1. El producto final el 3H-indol (III) de la  
Secuencia de Reacción 1, se metila cuantitativamente para  
producir una sal de iminio (IIIa) cuyo compuesto se reac-  
ciona en seguida, también cuantitativamente, con un diazo-  
20 metano para producir una sal de aziridinio (IV). La sal  
de aziridinio se redispone para producir una mezcla de -  
isómeros de doble ligadura (Va y Vb). La reducción del -  
isómero de enamina (Va) con borohidruro de sodio en áci-  
do acético produce una decahidroisoquinolina-VI ó VIa- (I  
25 anterior en la que R' es metoxi).

El trans-dl-racemato (VI) es el racemato predo-  
minante aislado de esta reacción y en el que sólo se encuen-  
tran cantidades menores del cis-dl-racemato (VIa). La hi-  
drogenación con platino también produce predominantemente  
30 un racemato trans-dl. Por otra parte, la hidrogenación de

1 la enamina (Va) con paladio sobre carbón vegetal al 5 por  
 ciento, producen una mezcla de racematos cis-dl- y trans-  
dl- (40-60), cuyos racematos se separan fácilmente uno del  
 otro precipitando el racemato trans-dl- como una sal de  
 5 picrato. El racemato cis-dl- no forma un picrato insolu-  
 ble. La serie anterior de reacciones se ilustra en segui-  
 da en la Secuencia de Reacción 2:

Secuencia de Reacción 2



1

5

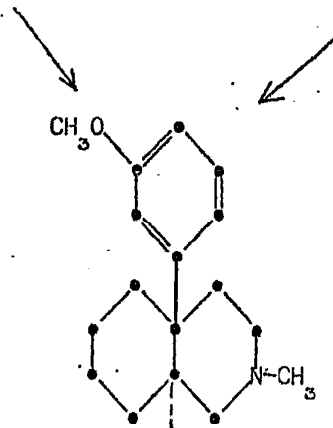
10

15

20

25

30



H Al llevar a cabo los procedimientos indicados en la Secuencia de Reacción 2 anterior, la alquilación del 3H-indol (III) para producir el derivado de metilo cuaternario (IIIa) de preferencia se trata el indol con un tetrafluoroborato de metiloxonio. Sin embargo, pueden utilizarse otros agentes de alquilación como por ejemplo sulfato de dimetilo o yoduro de metilo. El producto de esta reacción de metilación, una sal de yoduro o de sulfato, se metatiza después hasta convertirla en la sal de fluoroborato por la reacción con ácido clorobórico. La transformación de esta sal cuaternaria a una sal de aziridinio (IV) a la que se le llama sistemáticamente una sal de 1-azonia-1-metil-4-fenil (o feniltriciclo [4,2,1,0<sup>1-9</sup>] decano meta-substituído), se logra reaccionando la sal de iminio con diazometano. El diazometano puede generarse in situ o añadirse como una solución de acuerdo con los procedimientos desde hace mucho tiempo establecidos en el arte. La sal de aziridinio se redispone después para producir una mezcla de isómeros de doble ligadura (Va y Vb) (85-15) por calentamiento, de preferencia durante aproximadamente 1 hora y a una temperatura aproximada de 200°C, aun cuando tiempos de reacción más prolongados a temperaturas un tanto menores darán esencialmente los mismos resultados. El producto directo de la redistribución es una sal de amina que debe ser tratada con una base tal como hidróxido de sodio o

1 carbonato de sodio a fin de proporcionar la N-metiloctahidro  
isoquinolinas producidas en esta forma (Va y Vb) como las  
bases libres. La reducción de los compuestos (Va y Vb) a  
5 las decahidroisoquinolinas correspondientes (VI y VIa) ha  
sido explicado anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con las estructuras  
VI ó VIa que contienen el sustituyente meta-hidroxifenilo  
en C-3a se preparan a partir de los correspondientes com-  
puestos metoxi por medio de desalquilación utilizando, por  
10 ejemplo, ácido bromhídrico y ácido acético.

La preparación de los compuestos de acuerdo -  
con la fórmula I puede lograrse por medio de diferentes -  
procedimientos, Por ejemplo, el derivado N-metil del com-  
puesto de la fórmula VI en la que R' puede ser o bien H o  
15 bien O-alq puede hacerse reaccionar con cloroformato de  
fenilo para producir un carbamato. La hidrólisis de este  
carbamato proporciona una amina secundaria (I con H para  
C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>). La alquilación de la amina secundaria por medio de  
procedimientos standard utilizando bromuro de n-propilo o  
20 yoduro de n-propilo fácilmente da los compuestos de acuer-  
do con la fórmula I anterior. Alternativamente, pueden for-  
marse una amina con la función de amina secundaria por  
la reacción de un cloruro de n-propionilo o un anhídrido  
n-propiónico, y la amina puede reducirse a una función de  
25 amina terciaria con LiAlH<sub>4</sub> o cualquier otro agente reduc-  
tor similar, para producir compuestos de acuerdo con la -  
fórmula I.

En dichas alquilaciones, R' debe permanecer -  
alcoxilo (diferente a hidrógeno) hasta que la amida se re-  
30 duzca a una función de amina terciaria. Después el grupo -

1 alcoxilo puede ser disasociado por HBr para producir un  
compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que R' es hi-  
droxilo.

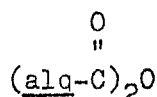
5 Nuevamente, en forma alternativa, el 3H-indol  
(III) en la Secuencia de Reacción 2 puede ser alquilado -  
para formar un derivado isomérico en el que la doble li-  
gadura migra al anillo de fenilo del indol desde el ani-  
llo de pirrol (de la posición 7a-1 a la posición 7-7a). -  
Cualquiera de los agentes propilantes anteriores puede ser  
10 utilizado en este procedimiento para dar un derivado de n-  
propilo. La reacción de este nuevo 3H-pirrol insaturado  
con  $\text{HBF}_4$  da nuevamente una sal de iminio cíclica en la que  
un grupo n-propilo está ligado al nitrógeno del indol. Es-  
ta sal de iminio puede después someterse a la alquilación de  
15 diazometano ejemplificada previamente para producir un de-  
rivado de aziridinio (similar al compuesto de la fórmula  
IV). La redistribución seguida por la reducción produce des-  
pués un compuesto de acuerdo con las fórmulas VI y VIa en  
los que el grupo N-metilo se reemplaza por el grupo n-pro-  
20 pilo.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I an-  
terior en los que R' es O-alg, cuando alg es diferente de  
metilo, pueden prepararse ya sea empleando como material  
de partida una 2-(2-cianoetil)-2-(m-alcosifenil) ciclohe-  
25 xanona en la que el grupo alcoxi es etoxi o propoxi, o pue-  
den ser derivados del derivado m-hidroxifenilo por cualquier  
síntesis de éter fenólica standard.

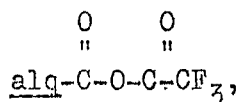
Los compuestos de acuerdo con la fórmula I an-  
terior en los que R' es



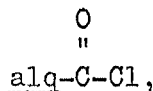
1 se preparan por procedimientos de acilación standard a partir de los correspondientes compuestos en los que R' es OH tal como los procedimientos de acilación que implican, por ejemplo, la reacción de un anhídrido,



un anhídrido mezclado,



o un cloruro de ácido



con el fenol o de preferencia con una sal de metal alcalino del mismo.

15 Esta invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 1

20 Se preparó una mezcla conteniendo 368 gramos de 2-(beta-cianoetil)-2-(m-metoxifenil) ciclohexanona, 2,000 mililitros de ácido acético glacial, 850 mililitros de ácido clorhídrico acuoso 12N y 850 mililitros de agua. La mezcla se reflujo durante un periodo de tiempo aproximado de 19 horas y luego se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió una cantidad de agua y hielo suficiente como para hacer un volumen de aproximadamente 11 litros. La mezcla resultante se agitó durante un periodo aproximado de 30 minutos en cuyo momento se formó un precipitado que comprendía 2-(beta-carboxietil)-2-(m-metoxifenil)ciclohexanona. El sobrenadante se removió por centrifuga-

25

30

1 ción, y el precipitado se recolectó. El precipitado se la-  
vó cuidadosamente con agua y luego se secó para producir  
aproximadamente 280 gramos de 2-(beta-carboxietil)-2-(m-me  
5 toxifenil)ciclohexanona que tiene un punto de fusión com-  
prendido entre 143 y 144°C, después de recristalización -  
de agua.

Se mezclaron aproximadamente 225 gramos de 2-  
(beta-carboxietil)-2-(m-metoxifenil) ciclohexanona con  
125 gramos de trietilamina y aproximadamente 20 gramos de  
10 sulfato de sodio. Se añadió de manera que cayera gota a  
gota, una solución de 99 gramos de cloroformato de etilo en  
3,250 mililitros de éter anhidro, convirtiendo de esta -  
manera el grupo carboxietilo a un anhídrido de ácido. La  
mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente un pe-  
15 riodo de una hora a una temperatura aproximada de 0°C, en  
cuyo momento, se añadieron, de manera que cayeran gota a  
gota, 89 gramos de azida de sodio en 350 mililitros de -  
agua. Después que la adición hubo quedado completa, la mez-  
cla de reacción se agitó durante un periodo adicional de  
20 dos horas a una temperatura de 0°C. La capa orgánica se  
separó. La 2-(beta-Azidoformiletal)-2-(m-metoxifenil) ci-  
clohexanona formada en la reacción anterior se aisló como  
un aceite por evaporación del éter al vacío. El aceite re-  
sidual se disolvió en 3,5 litros de benceno, y la solución  
25 se calentó a la temperatura de reflujo durante un periodo  
aproximado de hora y media. El benceno se removió por eva-  
poración al vacío. Por medio de este procedimiento se re-  
dispuso el grupo azidoformilo bajo condiciones de Curtius  
para producir el isocianato correspondiente. El benceno se  
30 removió por evaporación al vacío. El isocianato residual

1 se hidrolizó en seguida a la imina cíclica calentándolo -  
durante toda la noche en una mezcla que contenía 1,200 mi-  
lilitros de agua, 1,200 mililitros de ácido acético gla-  
cial y 1,200 mililitros de ácido clorhídrico acuoso 12Nº.  
5 La mezcla de hidrólisis se enfrió y luego se hizo fuerte-  
mente básica añadiendo hidróxido de sodio acuoso al 50 por  
ciento. El 3a-(m-metoxifenil)-2,3,3a,4,5,6,7-heptahidroin-  
dol producido de esta manera se extrajo en éter y la capa  
de éter se separó, se lavó con agua y se secó. La evapora-  
10 ción de la capa de éter hasta secarse produjo 153.2 gramos  
del 3a-(3a-m-metoxifenil)-2,3,3a,4,5,6,7-heptahidroindol,  
que se destiló a una temperatura aproximada de 140°C y a  
0,07 milímetros de mercurio.

15 Se disolvieron aproximadamente 341 gramos de  
3a-(m-metoxifenil)-2,3,3a,4,5,6,7-heptahidroindol en 600  
mililitros de metiletilcetona. Se añadieron 184 gramos de  
sulfato de dimetilo a esta solución, en forma de gota a -  
gota. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de  
reflujo durante un periodo de 1 hora. Luego se añadieron  
20 durante un periodo de hora y media, 1,100 mililitros de -  
agua y la mezcla de reacción se reflujo durante otras tres  
horas. La mezcla de reacción se hizo fuertemente básica -  
añadiendo hidróxido de sodio acuoso al 50 por ciento pro-  
porcionando enfriamiento externo. El 1-metil-3a-(m-metoxifenil)  
25 -1,2,3,3a,4,5,6-heptahidroindol formado en la reacción ante-  
rior, siendo insoluble en la capa alcalina, se separó y se  
extrajo con éter. El extracto de éter se separó, se lavó -  
con agua y se secó. La evaporación del éter al vacío dejó  
un aceite residual que comprendía el 1-metil-3a-(m-metoxi-  
30 fenil)-1,2,3,3a,4,5,6-heptahidroindol con punto de ebulli-

1 ción de aproximadamente 144°C, a 0,4 milímetros de mercurio; rendimiento = 325,4 gramos.

5 Se disolvieron 325,4 gramos de 1-metil-3a-(m-metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6-heptahidroindol en 250 mililitros de éter. Se añadió después, gota a gota, una mezcla de 50 por ciento de ácido fluorobórico al 50 por ciento y etanol anhidro, con agitación hasta que la solución se acidificó hasta dar un color rojo congo. La capa de éter se separó con un sifón. La capa acuosa que contenía el fluoroborato de 1-metil-3a-(m-metoxifenil)-2,3,3a,4,5,6,7-heptahidroindolinio formada en la reacción anterior, se dejó reposar mientras lentamente se cristalizaba la sal de fluoroborato. La sal se recogió por filtración, y la torta del filtro se lavó con éter. La torta del filtro se trituró después con una mezcla de disolvente de etanol anhidro y éter. El disolvente se separó por filtración y la torta del filtro se secó. El rendimiento de la sal de fluoroborato fue de aproximadamente 392 gramos.

15 Se enfrió hasta una temperatura aproximada de 20 0°C una solución de 55 gramos de fluoroborato de 1-metil-3a-(m-metoxifenil)-2,3,3a-4,5,6,7-heptahidroindolinio en 500 mililitros de cloruro de metileno. Se añadió, durante un periodo de 5 horas, una solución de diazometano preparada a partir de 103 gramos de N-metil-N-nitroso-p-toluensulfonamida en éter. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y luego se agito durante toda la noche. El sobrenadante se separó del aceite precipitado que comprendía la sal de fluoroborato del compuesto de aziridinio correspondiente, el 1-azonia-1-metil-4-(m-metoxifenil)tricyclo [4,2,1,0<sup>2-8a</sup>] decano. El aceite residual se tri-

25

30

1 turó con 3 porciones de 1,000 mililitros de éter y los lava  
dos de éter se desecharon. El aceite residual se transfirió  
a un matraz de fondo redondo con capacidad de 500 mililitros  
y se calentó a la presión atmosférica durante un periodo  
5 de aproximadamente una hora y a una temperatura de 200°C,  
formando de esta manera la 1-metil-3a-(m-metoxifenil)-1,2,  
3,3a,4,5,6,7-octahidroisoquinolina, cuyo compuesto se di-  
solvió en etanol anhidro y la solución de etanol se trató  
con un exceso de hidróxido de sodio acuoso al 50 por cien-  
10 to y agua. La octahidroisoquinolina, siendo insoluble en  
la solución alcalina, se separó y se extrajo en éter. El -  
extracto de éter se separó y se secó y el éter se remo-  
vió del mismo por evaporación al vacío. La 1-metil-3a-(m-  
metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7-octahidroisoquinolina prepa-  
15 rada de esta manera destila a una temperatura aproximada  
de 168°C y a 0,5 milímetros de mercurio.

Se preparó una mezcla conteniendo aproximada-  
mente 163 gramos de 1-metil-3a-(m-metoxifenil)-1,2,3,3a,4,  
5,6,7-octahidroisoquinolina, 90 gramos de borohidruro de  
20 sodio y 450 mililitros de tetrahidrofurano la que se en-  
frió a una temperatura aproximada de 5°C. Se añadieron -  
después 1,630 mililitros de ácido acético, gota a gota,  
mientras la temperatura se mantenía inferior a aproxima-  
mente 10°C. La mezcla se agitó durante media hora a una -  
25 temperatura aproximada de 5°C y luego gradualmente se ca-  
lentó hasta la temperatura de reflujo con calentamiento -  
suave. La mezcla se reflujo durante un periodo de 1 hora,  
y luego se hizo fuertemente básica añadiendo aproximadamen-  
te 3 litros de una solución acuosa al 25 por ciento de hi-  
30 dróxido de sodio. Se decantó la capa de tetrahidrofurano,

1 y la capa acuosa se lavo con tres porciones de dos litros  
de éter. Las capas de éter y de tetrahidrofurano se com-  
binaron y se evaporaron hasta secarse, al vacío. El resí-  
duo resultante, que comprendía la 1-metil-3a-(m-metoxife-  
5 nil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina formada  
en la reacción anterior, se disolvió en aproximadamente 3,5  
litros de éter y la capa de éter se lavó con 3 porciones de  
2 litros de agua. La capa de éter se secó y el éter se re-  
movió de la misma por evaporación hasta secarse, al vacío.  
10 El rendimiento de la decahidroisoquinolina fue de 162,3  
gramos.

El compuesto se purificó por medio de la sal  
de picrato la que se convirtió de nuevo a la base libre  
reflujando la sal con hidróxido de litio saturado a una -  
15 relación de 30 gramos de picrato por cada 1,000 mililitros  
de la solución acuosa saturada de hidróxido de litio. La  
extracción de la base libre en benceno seguida por la des-  
tilación de la base produce la 1-metil-3a-(m-metoxifenil)-  
1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina con punto de  
20 ebullición en la gama comprendida entre 145 y 179°C a 0,1  
milímetros de mercurio. La sal de picrato correspondiente  
fundió a entre aproximadamente 161 y 162°C después de re-  
cristalización de etanol acuoso. El rendimiento total a -  
través del procedimiento de reducción con borohidruro de so-  
25 dio fue de aproximadamente 90 por ciento.

Alternativamente, la 1-metil-3a-(m-metoxifenil)-  
1,2,3,3a,4,5,6,7-octahidroisoquinolina se redujo sobre óxi-  
do de platino con hidrógeno para producir la decahidroiso-  
quinolina correspondiente. Se disolvieron 66,7 del -  
30 compuesto octahidro en 650 mililitros de etanol absoluto.

1 Se añadieron 5 gramos de catalizador de óxido de platino,  
y la mezcla de hidrogenación se sometió a una presión de  
4.218 kilogramos por centímetro cuadrado de hidrógeno. El  
rendimiento de la 1-metil-3a-(m-metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,  
5 7,7a,8-decahidroisoquinolina sintetizada por medio de es-  
te procedimiento fue de aproximadamente 96 por ciento. El  
compuesto nuevamente se aisló como la sal de picrato.

10 Se disasoció el grupo 1-metilo en la decahidro-  
isoquinolina anterior disolviendo 8 gramos de la 1-metil-  
3a-(m-metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoqui-  
nolina en 64 mililitros de cloruro de metileno añadiendo  
a esta solución, una solución de 5,6 gramos de cloroforma-  
to de fenilo en 16 mililitros de cloruro de metileno. La  
15 mezcla resultante se reflujo durante aproximadamente dos  
horas, y se dejó reposar durante toda la noche. Los solven-  
tes se evaporaron después al vacío. Se añadieron 100 mili-  
litros de hidróxido de sodio acuoso al 5 por ciento y la  
mezcla resultante se agitó con agitación durante un perio-  
do aproximado de 15 minutos. La 1-fenilcarboxi-3a-(m-meto-  
20 xifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina for-  
mada en la reacción anterior, siendo insoluble en la capa  
básica, se separó y se extrajo con éter. El extracto de éter  
a su vez se extrajo con 250 mililitros de agua para remo-  
ver cualquier cantidad de N-metildecahidroisoquinolina sin  
25 reaccionar. La capa de éter se separó, se secó y el éter  
se removió por evaporación. El residuo se reflujo durante  
un periodo de 66 horas en 240 mililitros de etanol anhidro  
y 50 mililitros de hidróxido de potasio acuoso al 50 por  
ciento. Los constituyentes volátiles se removieron al va-  
30 cío y el concentrado resultante se extrajo con éter. El

1 extracto de éter se separó y se secó. La evaporación del  
éter dejó un residuo que comprendía 1-fenilcarboxi-3a-(m-  
5 metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina la  
que se disolvió en 250 mililitros de ácido clorhídrico acuoso  
al 10 por ciento. La capa de ácido se lavó con éter, y  
el lavado de éter se desechó. La capa acuosa se hizo fuer-  
10 temente básica añadiendo hidróxido de sodio al 50 por cien-  
to y la 3a-(m-metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroi-  
soquinolina formada de esta manera se extrajo en éter. La  
capa de éter se separó, se secó y el éter se removió de la  
misma por evaporación. La destilación del residuo resultan-  
te produce 5,5 gramos de 3a-(m-metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,  
7a,8-decahidroisoquinolina con punto de ebullición de apro-  
ximadamente 148°C a 0,2 milímetros de mercurio.

15 La 3-(m-metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-de-  
cahidroisoquinolina se convirtió al derivado correspondiente  
3a-(m-hidroxifenil) por tratamiento con 50 por ciento de HBr  
en 50 por ciento de ácido acético acuoso. En este procedi-  
20 miento, se disolvieron 5,2 gramos de la recién destilada  
3a-(m-metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquino-  
lina en 40 mililitros de ácido bromhídrico acuoso al 50 por  
ciento y 40 mililitros de ácido acético acuoso al 40 por  
ciento. La mezcla resultante se reflujo durante 18 horas.  
25 La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con aproximadamen-  
te 250 mililitros de agua y el pH de la misma se ajustó has-  
ta aproximadamente 10,4 con hidróxido de sodio acuoso al 50  
por ciento. La mezcla de reacción se trató con un sistema  
de solvente de n-butanol y benceno al 3:1. La 3a-(m-hidroxifi-  
30 fenil-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina siendo in-  
soluble en la capa alcalina pasó a la capa orgánica. La -

1        capa organica se separó y se secó y los disolventes se re-  
removieron de la misma por evaporación al vacío. Se obtu-  
vieron 5 gramos de 3a-(m-hidroxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,  
5        7a,8-decahidroisoquinolina que fundió a una temperatura -  
aproximada de entre 212 y 214°C con descomposición, des-  
pués de recristalización de dimetilformamida.

Análisis calculado: C, 76,67; H, 9,65; N, 6,39

Encontrado:            C, 76,88; H, 9,35; N, 6,24

#### Ejemplo 2

10        Se preparó una mezcla de 2,31 gramos de 3a-  
(m-hidroxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquino-  
lina, 1,70 gramos de yoduro de n-propilo, 1,20 gramos de  
bicarbonato de sodio y 30 mililitros de dimetilformamida.  
La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo  
15        durante un periodo aproximado de 1 hora y luego se enfrió.  
Después de que se hubo enfriado la mezcla de reacción, se  
diluyó con agua helada. La 1-n-propil-3a-(m-hidroxifenil)-  
1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina formada en la  
reacción anterior siendo insoluble en agua se extrajo en  
20        éter. El extracto de éter se separó, se secó y el éter se  
removió por evaporación al vacío hasta secarse. El residuo  
demostró ser un material de una mancha a la cromatografía  
de capa delgada. El residuo se disolvió en 25 mililitros de  
acetato de etilo. Se añadió al mismo una solución de 1,16  
25        gramos de ácido maleico. La mezcla resultante se reflujo y  
luego se enfrió hasta una temperatura de 0°C. La sal del  
maleato se precipitó y se recogió por filtración. El maleato  
de 1-n-propil-3a-(m-hidroxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-deca-  
30        hidroisoquinolina preparada de esta manera fundió a una -  
temperatura de entre aproximadamente 150 y 151°C, despues

1 de recristalización de acetato de etilo.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{31}NO_5$ :

C, 67,84; H, 8,02; N, 3,60;

Encontrado: C, 67,74; H, 7,78; N, 3,38.

5 La reacción anterior puede llevarse a cabo con la 3a-(m-metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina del ejemplo anterior para proporcionar la 1-n-propil-3a-(m-metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina.

10 Como se mencionó previamente, los compuestos representados por la fórmula I anterior contienen dos centros asimétricos, en 3a y 7a. Los compuestos por lo tanto pueden existir como 4 diastereoisómeros que ocurren como dos pares racémicos, comúnmente designados como los racematos cis-dl y trans-dl. Cualquier par racémico determinado puede resolverse a sus antípodas ópticas por tratamiento del racemato con un ácido ópticamente activo como por ejemplo ácido L(+)-mandélico o ácido D(-)mandélico.

15  
20 Al llevar a cabo dicho procedimiento, se añade medio mol de un ácido mandélico ópticamente activo en solución, a una solución de un mol de, por ejemplo, la trans-dl-1-n-propil-3a-(m-hidroxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina. La sal del ácido L(+)-mandélico y el isómero trans-1(-)-decahidroisoquinolina se precipita y se aísla. La base libre se obtiene fácilmente de la sal por procedimientos standard.

### Ejemplo 3

#### Preparación de las Sales

25  
30 Las sales de la base libre de esta invención, que no sean la sal de maleato cuya precipitación se ilustra anteriormente, se preparan disolviendo la base libre

1 en éter y añadiendo un equivalente de un ácido no tóxico apropiado, también en éter. Las sales formadas de esta manera, como por ejemplo las sales de sulfato y de fosfato son insolubles en éter y pueden aislarse por filtración.

5 Alternativamente, puede disolverse la base de amina en etanol y añadirse un equivalente del ácido como una solución etanólica. En este caso, puesto que las sales formadas de esta manera son solubles en la mezcla de reacción, se aíslan por evaporación del disolvente al vacío. Las sales que pueden formarse por el procedimiento anterior incluyen las sales de clorhidrato, sulfato, bromhidrato, fosfato, fosfato ácido, fosfato diácido, acetato, maleato, succinato, tartrato, citrato, benzoato y p-toluensulfonato.

10  
15 Como se mencionó previamente, los compuestos representados por medio de la fórmula I son agonistas analgésicos en los mamíferos. Los compuestos de la fórmula I demuestran su actividad agonística analgésica en la prueba del tirón de la cola de la rata, ambos procedimientos standard para la acción analgésica. En la prueba de las convulsiones de los ratones, se obtuvieron los siguientes ID<sub>50</sub>'s (dosificaciones a las cuales disminuye el número de observaciones de convulsiones en 50 por ciento, en comparación con los controles), para los compuestos de esta invención:

20  
25 Maleato de trans-dl-n-propil-3a-(m-hidroxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina

ID<sub>50</sub> ± 10 miligramos/kilogramos, oralmente  
= 1-2 miligramos/kilogramos, subcutáneamente.

30 La actividad agonística analgésica fue bloqueada por la naloxona, demostrando de esta manera que el com-

1            puesto es un analgésico del tipo hipnótico. El compuesto  
no bloqueó la cola adormecida en los ratones producida  
por la inyección subcutánea de morfina, indicando la au-  
sencia de propiedades antagonistas a la morfina.

5            En la prueba del tirón de cola de las ratas,  
los compuestos también demostraron su actividad agonista  
analgésica. El maleato de trans-dl-1-n-propil-3a-(m-hidro  
xifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina au-  
mentó los tiempos de reacción significativamente a una  
10           dosis de 80 miligramos/kilogramos oralmente y subcutánea-  
mente cuando los tiempos de reacción se midieron en pe-  
riodos comprendidos entre 10 minutos y dos horas después  
de la administración de la droga. Los efectos agonistas  
de la droga son aditivos a los de la morfina en una prue-  
15           ba para la actividad antagonista de la morfina, demon-  
strando una ausencia de dicha actividad.

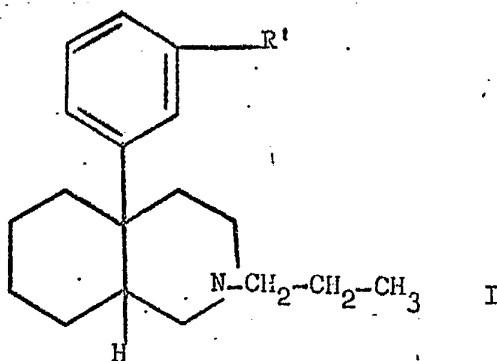
Los compuestos de esta invención pueden ser  
empleados para producir analgesia en mamíferos administrán-  
20           dolos a través de la vía parenteral o de la ruta oral. Pa-  
ra dosificaciones orales, una cantidad apropiada de una -  
sal farmacéuticamente aceptable de la base de acuerdo con  
la fórmula I, formada con un ácido no tóxico, se mezcla  
con almidón o cualquier otro excipiente, y la mezcla se co-  
25           loca en cápsulas de gelatina de cierre telescópico conte-  
niendo cada una de ellas una dosis analgésica. En forma si-  
milar, la sal puede ser mezclada con almidón, un aglutinante,  
un lubricante y la mezcla puede comprimirse hasta formar  
tabletas que contengan cada una de ellas una dosificación  
30           analgésica standard. Las tabletas pueden marcarse si van a  
utilizarse dosificaciones inferiores o divididas. Para ad-

1 ministración parenteral, se prefieren las rutas intramus-  
cular o subcutánea. Para este fin, se emplean soluciones o  
suspensiones acuosas utilizando una sal farmacéuticamente  
5 aceptable de la base de amina de la fórmula I. En general,  
las formas de administración y las formas farmacéuticas  
que se han encontrado útiles en el pasado para la morfina,  
la codeína, el metadón, la meperidina y otros analgésicos  
con propiedades hipnóticas pueden ser adoptadas por las  
10 personas expertas en la técnica y para los compuestos de  
esta invención.

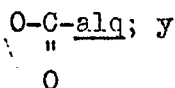
En resumen, la Patente de Invención que se so-  
licita, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar compuestos  
15 de decahidroisoquinolina de la fórmula I



20 en la que R' es O-alq, OH, o bien

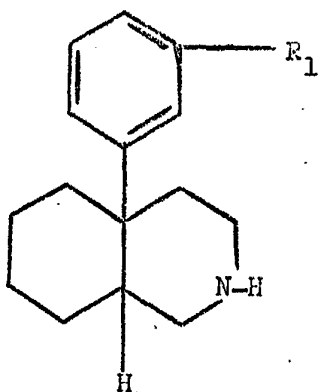


25 alq es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>, y las sales de adición de áci-  
do farmacéuticamente aceptables de los mismos; caracteriza  
do porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula  
II

30

1

5



II

10

en la que R<sub>1</sub> es OH u O-alg, con un haluro de n-propilo; y si se desea convertir el compuesto de hexahidroisoquinolina obtenido en esta forma en el que R' es hidroxil al compuesto correspondiente en el que R' es alcoxi o alcaniloxi.

15

2. Procedimiento según la reivindicación 1, - para preparar la 1-n-propil-3a-(m-hidroxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina, caracterizado por reaccionar la 3a-(m-hidroxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina con el yoduro de n-propilo.

20

3. Procedimiento según la reivindicación 1, - para preparar el maleato de 1-n-propil-3a-(m-hidroxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina caracterizado por reaccionar la 3a-(m-(hidroxifenil)-1,2,3,3a,4,5,6,7,7a,8-decahidroisoquinolina con yoduro de n-propilo y ácido maleico.

25

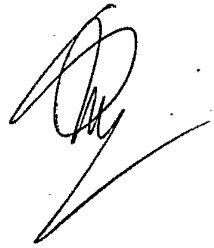
4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE DECAHIDRO ISOQUINOLINA.

30

1                    Todo tal y como queda descrito y reivindicado  
en la presente memoria descriptiva que consta de treinta  
páginas mecanografiadas.

Madrid, 10 de julio de 1975

5                    BERNARDO UNGRIA  
P.P.



10

15

20

25

30