

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(21) NUMERO	(15) A 1
	440.830	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	9-9-1975	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
504.302	9-9-1974	Estados Unidos
599.461	1-8-1975	" "

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS CIS DE DE CAHIDROISOQUINOLEINA.

(71) SOLICITANTE (S)

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

WILMINGTON, Delaware, Estados Unidos

(72) INVENTOR (ES)

William Charles Ripka de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la Cia. solicitante.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR  
QUALITY

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

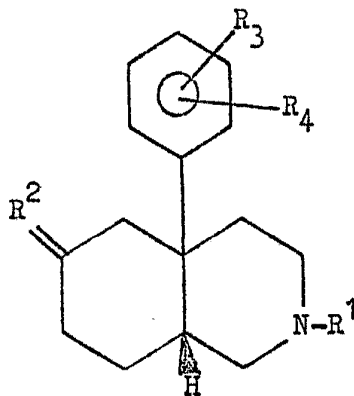
Esta invención se refiere al descubrimiento de que un grupo especial de 4a-aril-cis-decahidroisoquinoleínas son útiles como analgésicos, muchas de ellas con escasas o nulas propiedades de adicción.

Boekelheide y Schilling, J.Am.Chem.Soc. 72, 712 (1950), describieron el compuesto N-metil-4a-fenil-cis-decahidroisoquinoleína (denominándole "N-metil-10-fenil-decahidroisoquinoleína") e indicaron que poseía poca actividad analgésica.

Esta invención es el resultado de los trabajos realizados para desarrollar nuevos compuestos con gran potencia analgésica y baja posibilidad de abuso.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

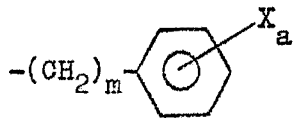
De acuerdo con esta invención, se proporcionan nuevos compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticas adecuadas, procedimientos para su manufactura, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de uso de los mismos para producir analgesia en los mamíferos.



Fórmula I

donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -CH<sub>2</sub>Y donde Y es alqueni-  
lo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;



donde m es 1 o 2, X es Cl, Br, F,

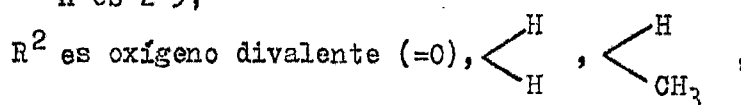
1

CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, isopropilo, -NH<sub>2</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, a = 0,

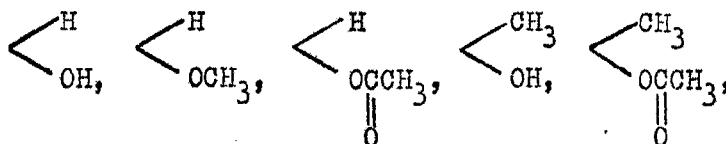


5

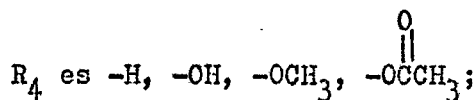
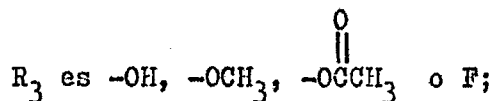
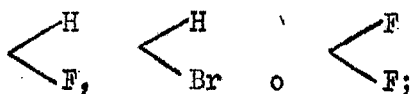
cicloalquilmetilo de fórmula -CH<sub>2</sub>CH<(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es 2-5;



10



15



20




con la condición de que, cuando R<sub>3</sub> es -F, R<sub>4</sub> debe ser -H.

DESCRIPCION DETALLADA

25

Los grupos R<sup>1</sup> representativos son metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2-butenilo, 3-butenilo, 4-heptenilo, 3,3-dimetilalilo [-CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH), fenilpropargilo, heptinilo, bencilo, fenetilo, 4-fenil-n-butilo [-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>], ciclopropilmetilo [-CH<sub>2</sub>CH<(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], ciclobutilmetilo [-CH<sub>2</sub>CH<(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], ciclohe-

30

xilmetilo [-CH<sub>2</sub>CH<(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], furilmetilo (-CH<sub>2</sub>-) , 2-furiletilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) , 2-tieniletilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ,

1 p-metilfenetilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ ), p-fluorfenetilo,  
5 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ ), p-metoxifenetilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ ),  
p-clorofenetilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ ), p-aminofenetilo  
10 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$ ), p-dimetilaminofenetilo y cinamilo  
( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$ ).

15 Los grupos Ar representativos son 3-hidroxifenilo, 3-me-  
toxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-acetoxifenilo, 2,3-dihidroxi-  
fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-diacetoxifenilo, 3-hidroxi-4-  
metoxifenilo, 2-metoxi-3-acetoxifenilo, 3-fluorfenilo y 4-  
fluorfenilo.

20 Las 4a-aril-cis-decahidroisoquinoleínas de Fórmula I  
incluyen varios isómeros estereoquímicos resultantes de la  
sustitución en la posición 6 y de la asimetría óptica de la  
estructura total. Cuando los sustituyentes monovalentes  $\text{R}^2$  en  
la posición 6 son diferentes (v.g. cuando  $\text{R}^2$  es  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ; por  
25 consideraciones espaciales se requiere la existencia de isó-  
meros axiales y ecuatoriales. En la molécula como conjunto,  
las consideraciones espaciales exigen la existencia de isó-  
meros ópticos d y l. Estos se encuentran normalmente presen-  
tes como mezclas racémicas que pueden ser resueltas por métodos  
30 conocidos (Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw-  
Hill, 1962, pág. 31).

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente acepta-  
bles de estos compuestos comprenden las preparadas con ácidos

1 fisiológicamente aceptables que son conocidos en la técnica; estas sales incluyen los hidrocloruros, sulfatos, fosfatos, nitratos, citratos, maleatos y similares.

Compuestos preferidos

5 Los compuestos analgésicos preferidos debido a su alto nivel de actividad son aquellos donde  $R_4$  es H y  $R_3$  es m-OH o m-OCH<sub>3</sub>.

Son preferidos por la misma razón los compuestos donde  $R_1$  es un grupo fenetilo sustituido.

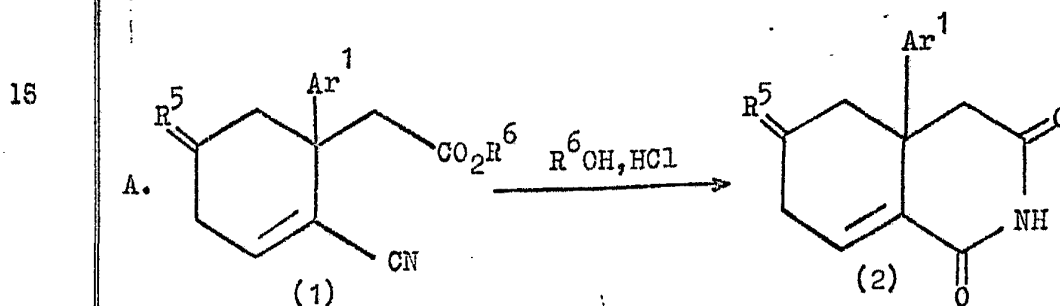
10 Los más preferidos son los dos compuestos siguientes:  
4a-m-hidroxifenil-N-fenetil-cis-decahidroisoquinoleína,  
4a-m-hidroxifenil-N-(p-tolil)-β-etil-cis-decahidroisoquinoleína.

Síntesis

15 Los procedimientos en múltiples etapas de esta invención se inician con los 2-ciano-3-aril-3-carboalcoximetilciclohexenos que pueden ser obtenidos por los procedimientos descritos por Boekelheide y Schilling (loc. cit.) en relación con el 2-ciano-3-fenil-3-carbetoximetilciclohexeno (cf.,  
20 Ejemplo 1, Parte A). La reacción de un 2-ciano-3-aril-3-carboalcoximetilciclohexeno con cloruro de hidrógeno en un alcohol inferior como el etanol da lugar a la 4a-aril-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína (véase Ejemplo 1, Parte B). Estas 1,3-diceto-octahidroisoquinoleínas poseen una  
25 disposición de los anillos fusionados que requiere la formación de estructuras de trans-decahidroisoquinoleína cuando el doble enlace 8,8a se convierte en un enlace sencillo (véase el Ejemplo 1, Parte D y el Ejemplo 6, Parte A). Una etapa clave en la invención es la nueva isomerización de una 1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleína al isómero cis en presen-  
30

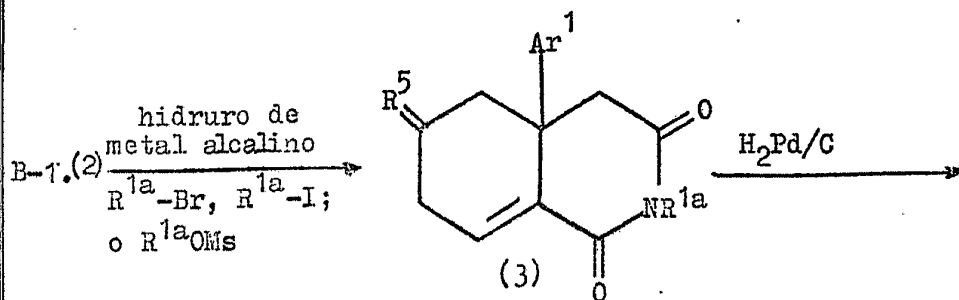
1 cia de una base relativamente fuerte (véase el Ejemplo 1, Par  
te E y el Ejemplo 4, Parte A).

5 La selección de las etapas preparativas específicas des-  
pués de la formación inicial de una 1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,-  
6,7-octahidroisoquinoleína depende del derivado específico  
de 4a-aril-cis-decahidroisoquinoleína que se desea obtener.  
La secuencia implica por lo menos tres etapas, A, B y C, que  
son ilustradas a continuación. Los compuestos que no contienen  
10 enlaces insaturados carbono-carbono en R<sup>1</sup> (R<sup>1a</sup> en las etapas  
del proceso) se preparan mediante las etapas A, B-1 y C. Los  
compuestos con enlaces saturados o insaturados carbono-car-  
bono en R<sup>1</sup> se preparan mediante las etapas A, B-2 y C.



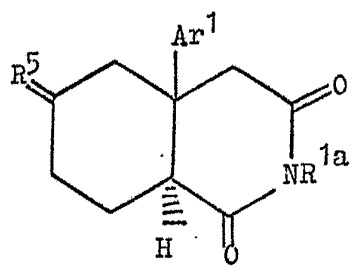
20

25

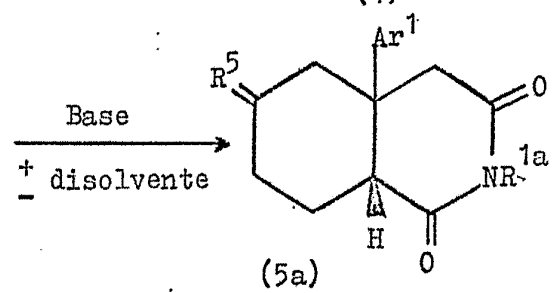


30

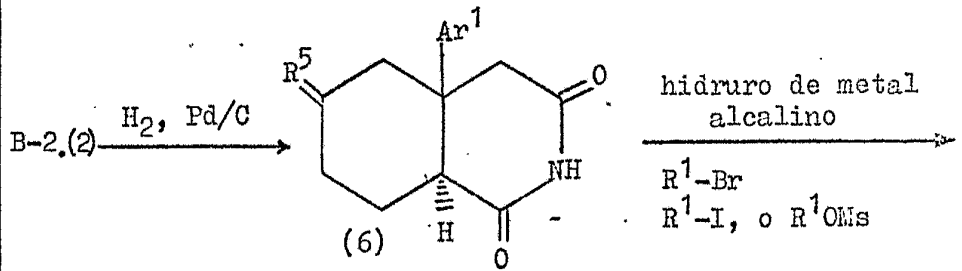
1



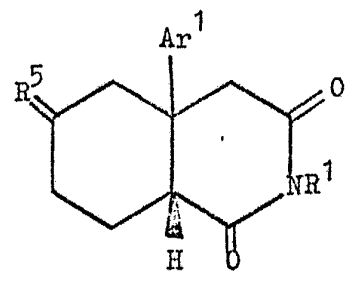
5



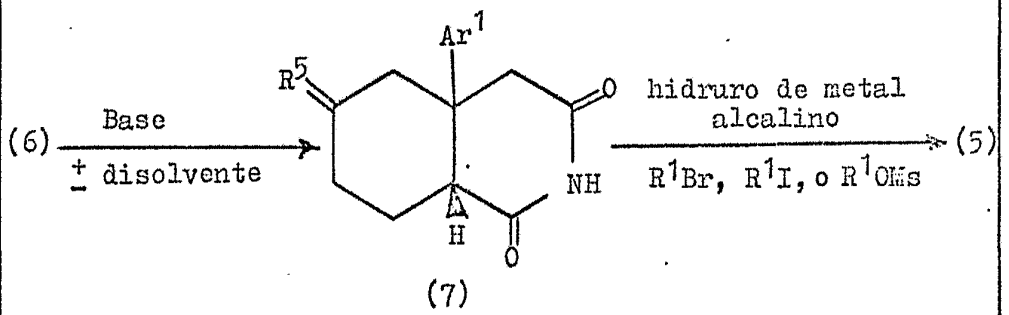
10



15



20

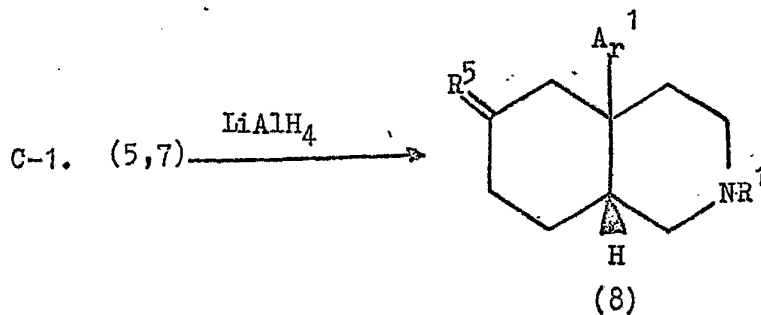


25

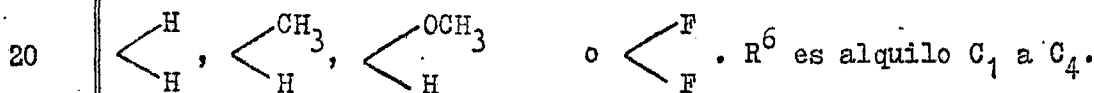
30

R<sup>1a</sup> en la ecuación B-1 es igual a R<sup>1</sup> a excepción de que no incluye los grupos insaturados como alquénilo o alquinilo. Al parecer estos grupos se reducen a alquilo, simultáneamente

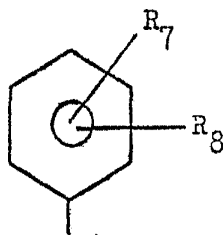
1 con la reducción del enlace 8,8a, al pasar del compuesto (3)  
al compuesto (4). Así, para obtener los compuestos de fórmula  
I donde R<sup>1</sup> contiene enlaces alquenilo o alquinilo, se sigue  
la vía B-2. En esta vía, el enlace 8,8a del compuesto (2)  
5 es primero reducido y después el producto trans (6) resultan-  
te se hace reaccionar con R<sup>1</sup>Br, R<sup>1</sup>I o mesilatos para formar  
el producto cis (5) donde R<sup>1</sup> contiene grupos alquenilo o al-  
quinilo. La vía B-2 comprende la posibilidad de aislar la  
cis-imida N-no sustituida seguido de N-alquilación normal  
10 con un grupo R<sub>1</sub> saturado o insaturado.



En las fórmulas anteriores (1) a (8), los grupos R<sup>1</sup>  
tienen los valores dados anteriormente. R<sup>5</sup> es



Ar<sup>1</sup> es



donde R<sup>7</sup> es hidrógeno, F o metoxilo y R<sup>8</sup> es hidrógeno o meto-  
xilo con la condición de que, cuando R<sup>7</sup> es F, R<sup>8</sup> es H.

30 En la Etapa A, el reactivo R<sup>6</sup>OH, que también es el me-  
dio de reacción, se utiliza generalmente en exceso pero para

1 asegurar un rendimiento máximo debe ser utilizado en una cantidad de por lo menos un mol por mol de cianoéster. Análogamente, el reactivo HCl puede ser utilizado en exceso pero para asegurar un rendimiento máximo debe estar presente en una  
5 cantidad de por lo menos un mol por mol de cianoéster. La reacción se efectúa en fase líquida bajo condiciones anhidras. La temperatura de reacción debe estar comprendida entre unos 50 y unos 120°C. La presión de reacción no es crítica, siendo normalmente la presión atmosférica por comodidad pero  
10 debe ser tal que pueda obtenerse la temperatura de reacción establecida.

En la Etapa B-1 para la conversión de (2) en (3), o en la Etapa B-2 para convertir (2) en (6), puede utilizarse cualquier agente alquilante reactivo como yoduro, bromuro, mesilato, tosilato y azida de hidrocarbilo y similares. Están  
15 incluidos los yoduros, bromuros, mesilatos, tosilatos, y azidas de alquilo y el grupo hidrocarbilo corresponde a R<sup>1</sup> en la fórmula general I. Es satisfactoria cualquier base capaz de extraer un protón de la imida. Son ilustrativos los hidruros de metales alcalinos (hidruro sódico o hidruro potásico)  
20 en medios apróticos (dimetilformamida, hexametilfosforamida, dimetilsulfóxido); los alcóxidos en disolventes apróticos o alcohólicos como, por ejemplo, etóxido sódico en etanol y terc-butóxido potásico en etanol. Los mesilatos (Ms = grupo mesilo = grupo metanosulfonilo) están descritos en la obra de Fieser y Fieser, Advanced Organic Chemistry, 1961, págs.  
25 292, 293 y 319. Los bromuros, yoduros o mesilatos de hidrocarbilo son fácilmente asequibles como se indica en la siguiente tabla (Tabla I).

30 En las vías B-1 y B-2 se utiliza una base relativamente

1 fuerte, con o sin disolvente inerte. Las bases fuertes representativas son los hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio; los alcóxidos de metales alcalinos en los que el grupo alcoxi.

5 contiene de 1 a 4 átomos de carbono, como metóxido sódico, etóxido potásico, propóxido de litio y similares. Si se desea puede utilizarse un disolvente inerte; están incluidos los alcoholes inferiores, v.g. metanol, etanol, terc-butanol y similares. La temperatura de reacción puede oscilar entre la

10 temperatura ambiente y la de reflujo de la mezcla de reacción.

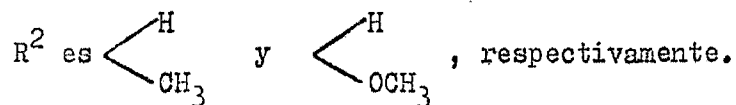
TABLA I

	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>Fuente</u>
	Bromuros de alquilo y alqueno lo C <sub>1</sub> a C <sub>6</sub>	Productos comerciales
15	Bromuros de alilo	Productos comerciales
	Bromuros de propargilo	Productos comerciales
	Bromuros de 3,3-dimetilalilo	Productos comerciales
	Bromuros de ciclohexilmetilo	Productos comerciales
	Bromuros de bencilo	Productos comerciales
20	Bromuros de fenetilo	Productos comerciales
	Bromuros de 4-fenil-n-butilo	Bugrova y colaboradores, Zh. obshch. Khim., <u>32</u> , 3575 (1952)
	Bromuros de ciclopropilmetilo	Kirmse y colaboradores, Ber., <u>99</u> , 2855 (1966)
	Bromuros de ciclobutilmetilo	Krug y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., <u>76</u> , 3222 (1954)
25	Bromuros de ciclopentilmetilo	Smith y colaboradores, J. Org. Chem., <u>21</u> , 1448 (1956)
	Bromuros de 2-furilmetilo	Sharifkanov y colaboradores, Khim. Khim Technol (alma-ata) <u>1971</u> , 80
	Mesilatos de 2-furiletilo	Crossland y Servis, J. Org. Chem. <u>35</u> , 3195 (1970)
30	Mesilatos de 2-piridiletilo	da el procedimiento para los mesilatos a partir de alcoholes

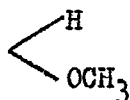
TABLA I (continuación)

R <sup>1</sup>	Fuente
Mesilatos de 2-tieniletilo.	
Mesilatos de fenetilo sustituidos	
En la preparación de un 2-ciano-3-fenil-3-carboalcoxi-metilciclohexeno, el procedimiento de Boekelheide y Schilling implica unas etapas preliminares a partir de ciclohexanona, que son las siguientes:	
a. Ciclohexanona → 2-clorociclohexanona (Hornig, <u>Organic Syntheses</u> , Coll. Vol. III, 1955, pág. 188).	
b. 2-Clorociclohexanona → 2-fenilciclohexanona [Newman y colaboradores, J.Am.Chem.Soc. <u>66</u> , 1551 (1944)].	
c. 2-Fenilciclohexanona → 2-fenil-2-carbetoxiciclohexanona [Newman y colaboradores, J.Am.Chem.Soc. <u>69</u> , 942 (1947)].	
d. 2-Fenil-2-carbetoxiciclohexanona → 2-ciano-3-fenil-3-carbetoxiciclohexeno.	
Los productos finales correspondientes a la fórmula I contienen ciertos grupos R <sup>2</sup> que al parecer no son compatibles con la química de las etapas del procedimiento. Los grupos R <sup>5</sup> que son estables en las diversas etapas del procedimiento, se utilizan en el mismo y al final de la síntesis se convierten en grupos R <sup>2</sup> .	
Las etapas preliminares anteriores permiten producir diversos equivalentes definidos por los varios valores de Ar y R <sup>2</sup> en la fórmula general I, partiendo de ciclohexanonas apropiadamente sustituidas en la etapa (a) y utilizando como intermediarios en la etapa (b) los bromuros de arilmagnesio apropiadamente sustituidos. Así, pueden utilizarse la 4-metilciclohexanona y la 4-metoxiciclohexanona, que son productos comerciales, como materiales de partida básicos para	

1 producir compuestos de fórmula I donde



5 Los compuestos de fórmula I donde  $R^2$  ( $R^5$  en la descripción del proceso) es



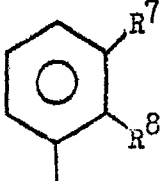
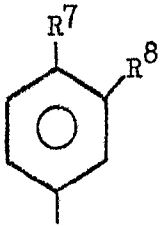
10 sirven como productos intermedios para los compuestos de fórmula I donde  $R^2$  tiene otros valores. La siguiente tabla (Tabla II) indica los valores adicionales de  $R^2$  y los métodos conocidos para su obtención.

TABLA II

$R^2$	Procedimiento
$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	Desmetilación del compuesto metoxi
$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OCCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Acetilación del compuesto hidroxilo
=O	Oxidación del compuesto hidroxilo
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	Reacción del compuesto oxo con metil-litio
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{OCCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Acetilación del compuesto $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$
$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{Cl} \end{array}$	Reacción del compuesto hidroxilo con un agente de cloruración intenso, v.g. cloruro de tionilo
$\begin{array}{l} \text{F} \\ \diagdown \\ \text{F} \end{array}$	Reacción del compuesto oxo con tetrafluoruro de azufre [Martin y colaboradores, J.Org.Chem.27, 3164 (1962)]
30	Análogamente, el uso de bromuros de fenilo apropiadamen

1 te sustituido en la preparaci3n del reactivo de Grignard bromuro de arilmagnesio para la etapa (b) conduce a los correspondiente grupos Ar ( $Ar^1$  en la descripci3n del proceso) en los productos de f3rmula I. La siguiente tabla (Tabla III) indica los grupos  $Ar^1$  pertinentes con los grupos sustituyentes  $R^7$  y  $R^8$  antes definidos.

TABLA III

$Ar^1$	Fuente
10 	Los bromuros en los que $R^7$ es hidr3geno, fl3or o metoxilo y $R^8$ es hidr3geno son productos comerciales. El bromuro en el que $R^7$ es hidr3geno y $R^8$ es metoxilo es tambi3n un producto comercial. El bromuro en el que $R^7$ y $R^8$ son ambos metoxilo puede obtenerse por el m3todo de Mason, J.Am.Chem.Soc. <u>69</u> , 2241 (1947)
15 	Los bromuros en los que $R^8$ y $R^7$ son ambos metoxilo y en los que $R^8$ es hidr3geno y $R^7$ es metoxilo o fl3or, son productos comerciales. El bromuro en el que $R^8$ y $R^7$ est3n combinados para formar dioximetileno tambi3n es comercial.

20 Los compuestos donde  $Ar^1$  lleva sustituyentes metoxilo (como en la Tabla III) sirven como intermedios para los compuestos de f3rmula I donde Ar lleva sustituyentes hidroxilo o acetoxilo, empleando los m3todos de conversi3n de grupos  $R^5$  en grupos  $R^2$  indicados en la Tabla II. Esto parece ser necesario ya que hay que introducir al final de la s3ntesis ciertos sustituyentes como OH. As3,  $Ar^1$  contiene un grupo metoxilo, o "hidroxilo enmascarado", que posteriormente se convierte en OH.

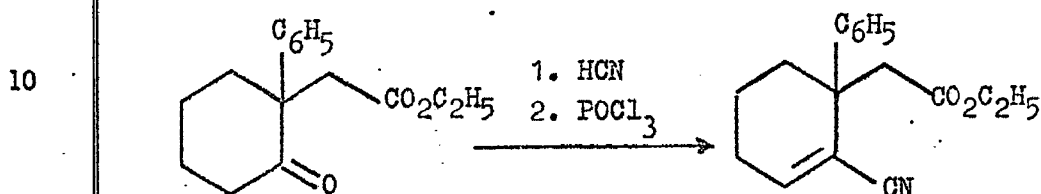
30 Las etapas del proceso A, B-1 y C est3n ilustradas en los Ejemplos 1-3 y las etapas del proceso A, B-2 y C est3n ilustradas en los Ejemplos 4-7, etc.

1 En los siguientes ejemplos ilustrativos, todas las partes se dan en peso y las temperaturas en grados centígrados, salvo indicación en contrario. Los espectros RMN se obtienen a 60 Hz y las posiciones de resonancia están descritas como cps o en ppm a partir de tetrametilsilano (TMS).  
5

EJEMPLO 1

N-metil-4a-fenil-cis-decahidroisoquinoleína

A. 2 Ciano-3-fenil-3-carbetoximetilciclohexeno



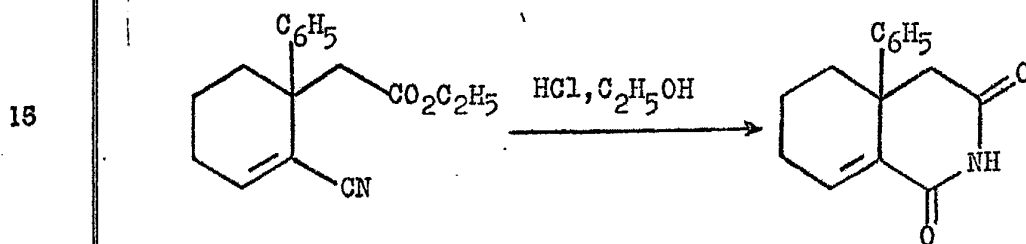
15 Se agitan a 0°C, durante la noche, 90 g (0,346 moles) de 2-carbetoximetil-2-fenilciclohexanona (Boekelheide y colaboradores, supra), 200 ml de cianuro de hidrógeno y 12 gotas de una solución acuosa saturada de cianuro potásico. Después se añaden 15 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se  
20 evapora el exceso de cianuro de hidrógeno. La cianohidrina cruda se recoge en éter y se lava con una solución fría de ácido sulfúrico al 10 %, después se seca con sulfato sódico y se evapora. El aceite residual se disuelve en 500 ml de piridina y se añaden 100 ml de oxiclóruo de fósforo. La mezcla de reacción se agita a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas  
25 y después se deja en reposo a 25°C durante la noche. A continuación se vierte cuidadosamente sobre una mezcla de 2 litros de agua de hielo y 400 ml de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera, después se seca (sulfato sódico) y se evapora. Se destila el aceite residual, dando 45 g  
30

1 de un líquido amarillo pálido, p.e. 135°C (0,20 mm), identificado como 2-ciano-3-fenil-3-carbetoximetilciclohexeno.

RMN (CDCl<sub>3</sub>)<sup>(2)</sup>: triplete a 54, 71, 78 cps, 3H (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  
envoltura metilénica desde 70-150 cps, aproximadamente 6H; singlete a 178 cps, 2H  
5 (-O-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-); cuartete a 234, 242, 249, 256,  
2H (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); triplete a 406, 410, 414, 1H  
(H=C=C); singlete a 436 cps, 5H (H aromático).

10 IR (puro) : 4,50 μ (C=N); 5,5 y 5,85 μ (impureza de lactona); 5,75 μ (-CO<sub>2</sub>-).

B. 4a-Fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisquinoleína

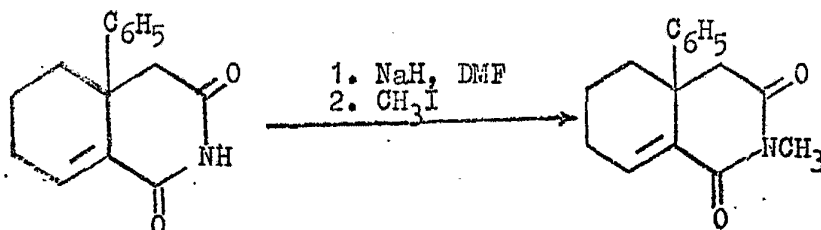


20 Se añaden 50 g del producto de la Parte A, disueltos en una cantidad mínima de etanol absoluto, a 2,5 litros de etanol absoluto previamente saturado con cloruro de hidrógeno anhidro. La solución se refluxe bajo nitrógeno durante 48 horas. Después se enfría y se concentra hasta unos 300 ml en un evaporador rotatorio. Al enfriar, precipita un sólido cristalino blanco que se filtra, se lava con etanol frío y se seca para  
25 dar 25 g (56 %) de 4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisquinoleína, p.f. 241-243°.

Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: Calculado: C, 74,65; H, 6,26; N, 5,81  
Encontrado: C, 74,67; H, 6,25; N, 5,65.

30 (2) Picos registrados en cps desde tetrametilsilano (TMS)

C. N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína



5

10

15

Se añaden 7,20 g (29,9 milimoles) del producto de la Parte B en 50 ml de dimetilformamida seca a 1,58 g de una suspensión al 55,5 % de hidruro sódico en aceite mineral (36,5 milimoles de NaH), mientras la mezcla de reacción se mantiene a 70°C bajo nitrógeno. Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno (alrededor de 1 hora), se enfría la mezcla de reacción a 25°C y se añade gota a gota una solución de 8,52 g (60 milimoles) de yoduro de metilo en 20 ml de dimetilformamida. Después la mezcla se calienta a 90-100°C durante 2 horas, después de lo cual se enfría, se vierte en agua de hielo y se extrae con éter. Se evapora el éter y el residuo se cristaliza en etanol para dar 6,56 g (86 %) de N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína.

20

Análisis para  $C_{16}H_{17}O_2N$ : Calculado: C, 75,27; H, 6,71; N, 5,49

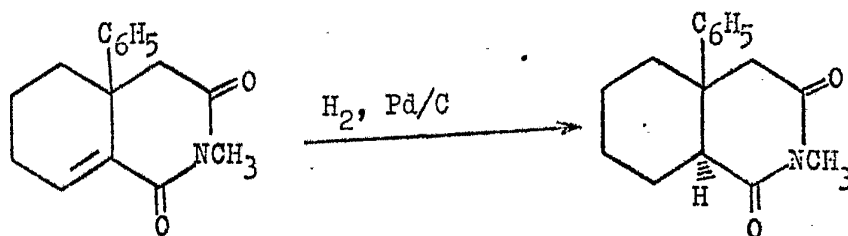
Encontrado: C, 75,22; H, 6,71; N, 5,71

25

30

Empleando un procedimiento análogo pero sustituyendo el yoduro de metilo por bromuro de ciclohexilmetilo, se prepara la N-ciclohexilmetil-4<sup>a</sup>-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína. Análogamente, sustituyendo el yoduro de metilo por bromuro de ciclopropilmetilo y bromuro de ciclobutilmetilo, se preparan respectivamente la N-ciclopropilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína y la N-ciclobutilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína.

1 D. N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisocuinoleína



10 Se sacude bajo 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>) de hidrógeno, durante 24 horas, una mezcla de 2,0 g (7,85 milimoles) del producto de la Parte C, 175 ml de etanol absoluto y 300 mg de paladio al 5 % en carbón. Se separa el catalizador por filtración y el disolvente se evapora del filtrado. Por recri-

15 talización del residuo en etanol se obtienen 1,8 g (90 %) de N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisocuinoleína, p.f. 151-153°C.

15 Análisis para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>:

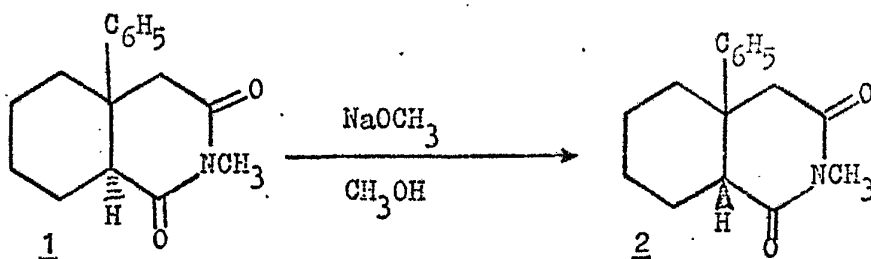
Calculado : C, 74,66; H, 7,44; N, 5,44

Encontrado: C, 74,74; H, 7,66; N, 5,33

20 En un procedimiento análogo, la reducción de las N-hidrocarbíl-4a-fenil-1,3-ceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisocuinoleínas, descritas en la Parte C, dan lugar a N-ciclohexilme-

25 til-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisocuinoleína, N-ciclopropilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisocuinoleína y N-ciclobutilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisocuinoleína, respectivamente.

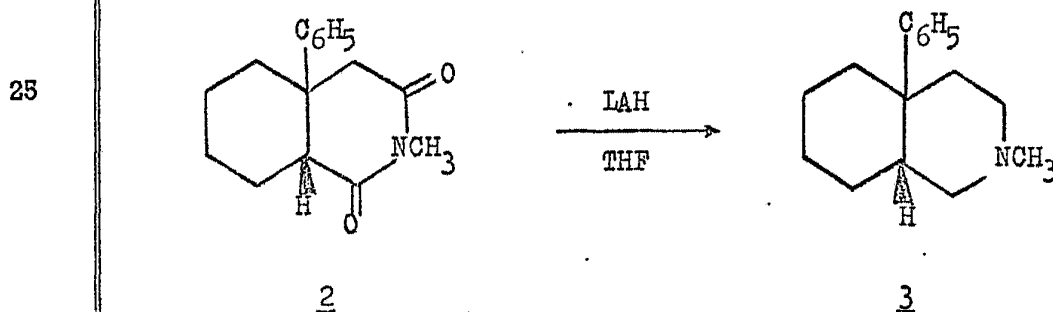
25 E. N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-cis-decahidroisocuinoleína



1 Se tratan 2,0 g de N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-  
decahidroisoquinoleína en 100 ml de metanol con 400 mg de me-  
tóxido sódico y la mezcla se calienta a reflujo durante 30  
5 minutos. Se deja en reposo durante la noche a 25° y después  
se vierte sobre ácido clorhídrico 1N y se extrae con éter.  
Los extractos etéreos se lavan sucesivamente con agua y sal-  
muera, después se secan sobre sulfato magnésico y se evapora  
el éter para dar 1,9 g de un aceite. RMN (CDCl<sub>3</sub>): envoltura  
10 de metileno desde 70 hasta 140 cps (8H); singlete a 177 cps  
(3H); multiplete a 145-205 cps (3H); singlete a 434 cps (5H).

Un experimento a pequeña escala (40 mg de compuesto  
1, 1 ml de metanol y 10 mg de metóxido sódico) efectuado en  
un tubo RMN, siendo tomados los espectros a intervalos peri-  
15 dicos, mostró claramente la desaparición gradual de la reso-  
nancia del N-metilo del compuesto de partida 1 y la aparición  
de una nueva resonancia N-metílica debida al compuesto cis.  
El diagrama de resonancia del protón aromático también experi-  
mentó un cambio en la transición de configuración trans a  
configuración cis. Por consiguiente, se consideró que el  
20 aceite antes mencionado era la N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-  
cis-decahidroisoquinoleína.

F. N-metil-4a-fenil-cis-decahidroisoquinoleína



30 Se tratan 1,9 g de 1-metil-4a-fenil-1,3-diceto-cis-  
decahidroisoquinoleína en 75 ml de tetrahydrofurano anhidro

1 con 2,0 g de hidruro de litio y aluminio y se calienta a re-  
flujo durante la noche. La reacción se apaga mediante adicio-  
nes sucesivas de 2,0 ml de agua, 2,0 ml de hidróxido sódico  
5 inorgánicas y se lavan bien con éter. Los filtrados combina-  
dos se evaporan para dar 1,6 g de un aceite que se destila  
evaporativamente, p.e. 125° (0,05 mm),  $n_D^{20}$  1,5514 y se iden-  
tifica como N-metil-4a-fenil-cis-decahidroisoquinoleína.

10 Análisis para  $C_{16}H_{23}N$ : Calculado: C, 83,77; H, 10,10; N, 6,11  
Encontrado: C, 83,74; H, 10,11; N, 6,07  
83,41 10,11

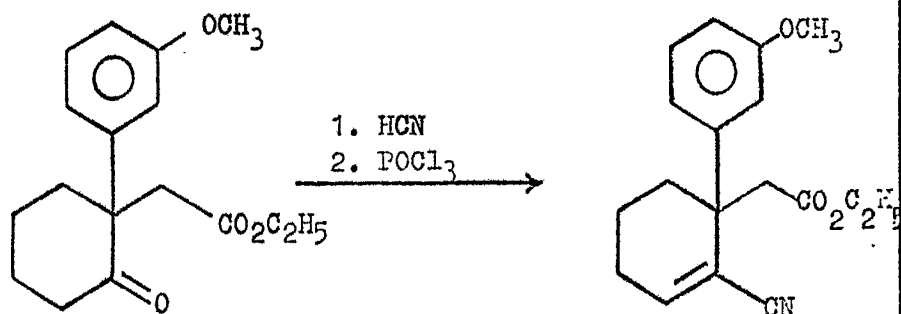
EJEMPLO 2

N-metil-4a-(m-metoxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína

A. 2-Ciano-3-carbetoximetil-3-(m-metoxifenil)ciclohexeno

15

20



25

30

Se agita a 0°C bajo nitrógeno, durante 24 horas, una  
mezcla de 25 g (86,3 milimoles) de 2-carbetoximetil-2-(m-meto-  
xifenil)ciclohexanona, Langlois y colaboradores, Tetrahedron  
27, 5641 (1971), 100 ml de cianuro de hidrógeno y 4 gotas de  
una solución acuosa saturada de cianuro potásico. Transcurri-  
do este tiempo se añaden 5 gotas de ácido sulfúrico concentra-  
do y se evapora el exceso de cianuro de hidrógeno. El aceite  
residual se recoge en éter y se lava con una solución acuosa  
de ácido sulfúrico al 10 % y después con salmuera, se seca

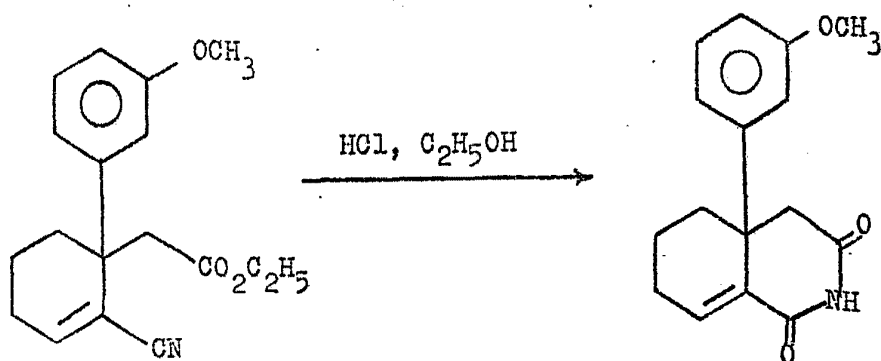
1 (sulfato magnésico) y se evapora el éter. La cianohidrina  
cruda así obtenida se recoge en 175 ml de piridina, se añaden  
35 ml de oxiclорuro de fósforo y la solución se agita a reflu-  
jo, bajo nitrógeno, durante 3 horas. Después se enfría y se  
5 vierte en una mezcla de 500 ml de agua de hielo y 100 ml de  
ácido clorhídrico concentrado y la mezcla resultante se ex-  
trae con éter. Después de lavar el extracto etéreo con sal-  
muera, secar y concentrar, se obtienen 22 g de producto cru-  
do. Este se destila mediante destilación en columna corta  
10 para dar 16 g, p.e. 166°C (0,5 mm). El espectro infrarrojo de  
este material indica que se trata de 2-ciano-3-carbetoximetil-  
3-(m-metoxifenil)ciclohexeno con una pequeña cantidad de una  
impureza, probablemente una lactona, con bandas a 5,50 μ y  
5,85 μ. Se considera que el material tiene una pureza suficien-  
te para utilizarlo en la siguiente etapa.

Análisis para  $C_{18}H_{21}O_3N$ :

Calculado : C, 72,20; H, 7,07; N, 4,68

Encontrado: C, 72,22; H, 7,13; N, 4,10

20 B. 4a-(m-Metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-  
isoquinoleína



30 Se añaden 16 g (53,5 milimoles) del producto de la  
Parte A disueltos en etanol absoluto a 1,5 litros de eta-  
nol absoluto previamente saturado con cloruro de hidrógeno

1 anhidro. La solución se calienta a reflujo bajo nitrógeno  
durante 48 horas y después se deja en reposo a 25°C duran-  
te 24 horas. Se concentra en un evaporador rotatorio hasta  
5 unos 500 ml, se enfría en hielo y el precipitado cristali-  
no resultante se filtra para dar 8,0 g (55 %) de 4a-(m-me-  
toxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquino-  
leína p.f. 230-232°.

Análisis para  $C_{16}H_{17}NO_3$ :

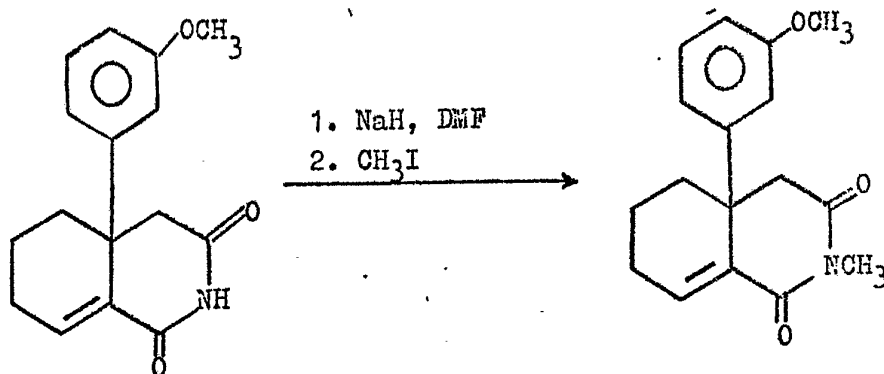
Calculado : C, 70,83; H, 6,31; N, 5,16

10

Encontrado: C, 70,97; H, 6,33; N, 5,59.

C. N-metil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-  
octahidroisoquinoleína

15



20

Se añaden 4,07 g (15 milimoles) del producto de la  
Parte B en 50 ml de dimetilformamida seca a una mezcla de  
790 mg de una suspensión al 55 % de hidruro sódico (18,1 mi-  
lilimoles de NaH) en aceite mineral en 25 ml de dimetilforma-  
mida, mientras la temperatura de la mezcla de reacción se  
25 mantiene a 60-70°C bajo nitrógeno. Una vez completada la  
adición, la mezcla de reacción se calienta a 90°C durante  
2 horas, al cabo de cuyo tiempo ha cesado el desprendimiento  
de hidrógeno. Después se enfría a 30°C y a continuación se  
añade gota a gota una solución de 4,25 g (30 milimoles) de  
30 yoduro de metilo en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se

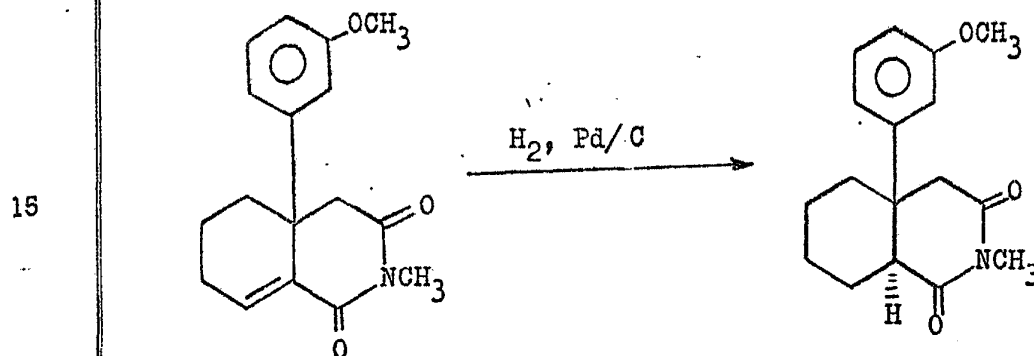
1 calienta a 90-100°C durante 2 horas, después se enfría, se  
vierte en agua de hielo y se extrae con éter. Los extractos  
etéreos se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico  
y se evaporan. El residuo se recristaliza en etanol para dar  
5 3,8 g (89 %) de N-metil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,  
4,4a,5,6,7-octahidroisiquinoleína cristalina, p.f. 139-141°.

Análisis para  $C_{17}H_{18}NO_3$ :

Calculado : C, 71,54; H, 6,71; N, 4,91

Encontrado: C, 71,58; H, 6,93; N, 4,94

10 D. N-metil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-trans-decahidroisiquinoleína

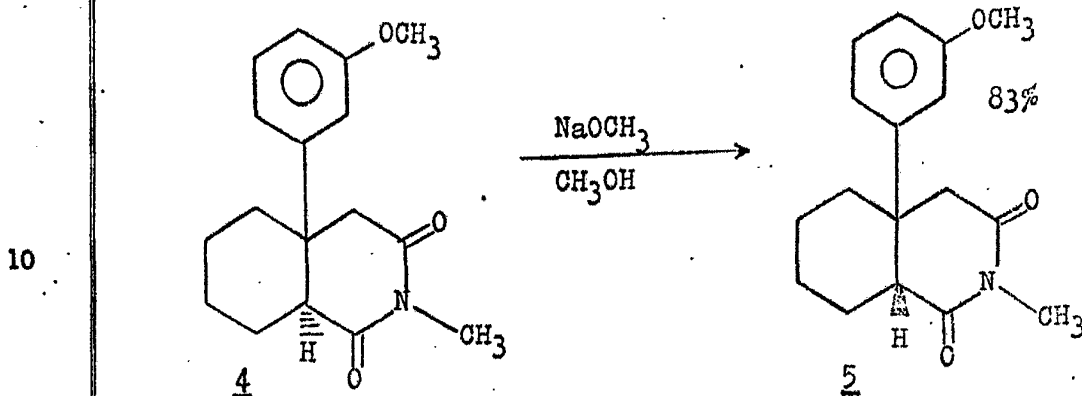


20 Se sacuden bajo 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>) de hidrógeno, du-  
rante 24 horas, 3,2 g (11,21 milimoles) del producto de la  
Parte C, 100 ml de ácido acético glacial, 50 ml de dioxano  
y 700 mg de paladio al 5 % en carbón. Después se separa el  
catalizador por filtración y se lava bien con dioxano y los  
filtrados combinados se concentran hasta dar un aceite trans  
parente, rendimiento: 3,2 g (99,4 %). El producto es N-metil-  
25 4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-trans-decahidroisiquinoleína  
pura, como se determina per cromatografía en capa fina (20 %  
de éter-benceno sobre placas de gel de sílice) y por su es-  
pectro RMN.

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>): multiplete complejo a 50-150 cps desde TMS (9H,  
-CH<sub>2</sub>- y -C-H); cuartete a 148, 163, 173, 189 cps

1 (2H,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ); singlete a 180 cps (3H,  $\text{NCH}_3$ );  
singlete a 220 cps (3H,  $\text{OCH}_3$ ); multiplete a 397-  
420 cps (4H, Ar-H).

5 E. N-metil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-cis-decahidroiso-  
quinoleína

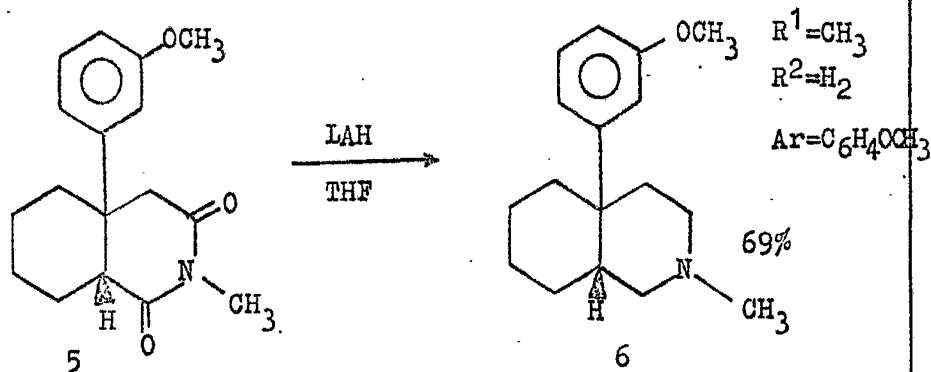


15 Se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno, du-  
rante 20 horas, una solución de 4,6 g (1,6 milimoles) de N-  
metil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-trans-decahidroisoquino-  
leína y 1,84 g (3,4 milimoles) de metóxido sódico. Se vierte  
sobre 150 ml de agua de hielo, se extrae con éter y los ex-  
tractos combinados se lavan con ácido clorhídrico 3N y solu-  
ción saturada de bicarbonato sódico, se secan (sulfato sódico)  
20 y se evaporan. El producto crudo es un aceite viscoso  
blanco (3,8 g). Por cromatografía en capa fina sobre gel de  
sílice, eluyendo con éter al 10 % en benceno, se observa una  
mancha principal ( $R_f$  0,31) y un componente minoritario ( $R_f$   
0,07). El componente mayoritario, N-metil-4a-(m-metoxifenil)-  
25 1,3- diceto-cis-decahidroisoquinoleína, es claramente sepa-  
rado por cromatografía preparativa en capa gruesa y aislado  
como aceite incoloro.

30 RMN: 7,2 (q,  $J = 8$ , 1H, Ar-H), 7,0-6,55 (m's, 3H, Ar-H),  
3,76 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,0 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,15-2,95 (m,  
2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ), 3,4-3,2 (m ancho, 1H,  $-\text{CH}-$ ), 2,2-1,4 (m's,

8H, -CH<sub>2</sub>-).

F. N-metil-4a-(m-metoxifenil)-cis-decahidroisocouinolesina



Se añade gota a gota una solución de 3,8 g (1,3 milimoles) de N-metil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-cis-decahidroisocouinolesina en 50 ml de tetrahidrofurano seco a una suspensión agitada de 3,8 g de hidruro de litio y aluminio en 25 ml de tetrahidrofurano, bajo nitrógeno. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche, después se enfría y el exceso de hidruro se destruye mediante la adición gota a gota de 3,8 ml de agua, 3,8 ml de hidróxido sódico 3N y 11,4 ml de agua. Las sales blancas resultantes se separan por filtración y se lavan con éter. La solución orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora, dando 2,5 g de un aceite opaco. Este se destila evaporativamente a 50° y 0,3 micras de Hg. El producto se aísla en forma de aceite viscoso e incoloro, identificado como N-metil-4a-(m-metoxifenil)-cis-decahidroisocouinolesina, rendimiento: 2,38 g.

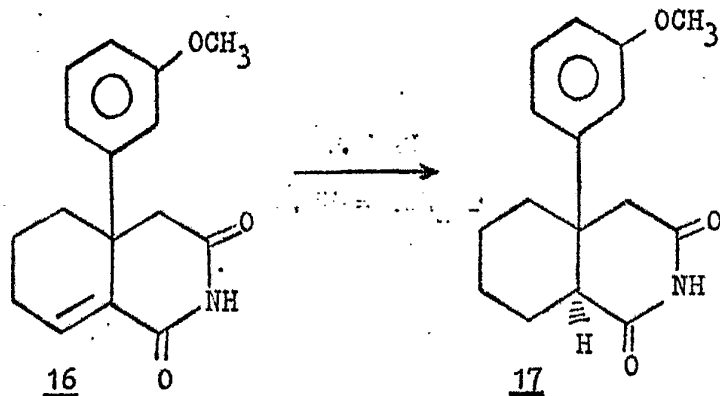
HRMS: PM calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO: 259,1935. Medido: 259,1936.

RMN : 7,27 (t, J = 8, 1H, Ar-H), 7,18-6,95 (m's, 2H, Ar-H), 6,73 (d x t, J = 7,5, 2, 1H, Ar-H), 3,78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2,6-2,3 (hombro, m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 2,23 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 2,0-1,2 (m, 11H, -CH<sub>2</sub>, -CH-).

EJEMPLO 3

N-alil-4-(m-metoxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína

A. 4a-(m-Metoxifenil)-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleína



Una solución de 6,0 g de 4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína en 250 ml de ácido acético glacial se trata con 1 g de paladio al 5 % en carbón y la mezcla se hidrogena bajo 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>) de hidrógeno durante 24 horas en un sacudidor Parr. Después se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado. La 4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleína residual se recristaliza en etanol, p.f. 189-190°.

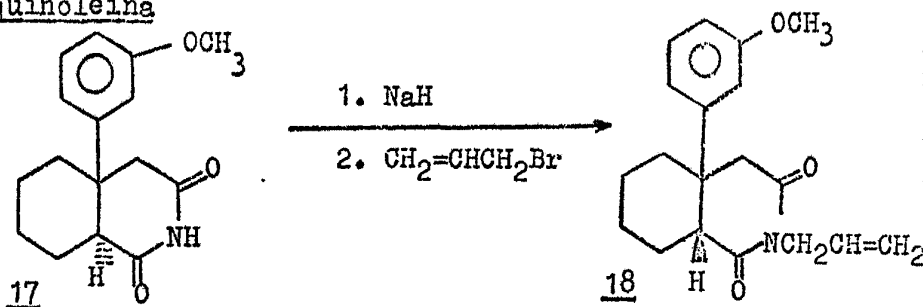
Análisis para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>:

Calculado : C, 70,31; H, 7,01; N, 5,12

Encontrado: C, 70,60; H, 7,01; N, 5,05

70,46      7,02      5,13

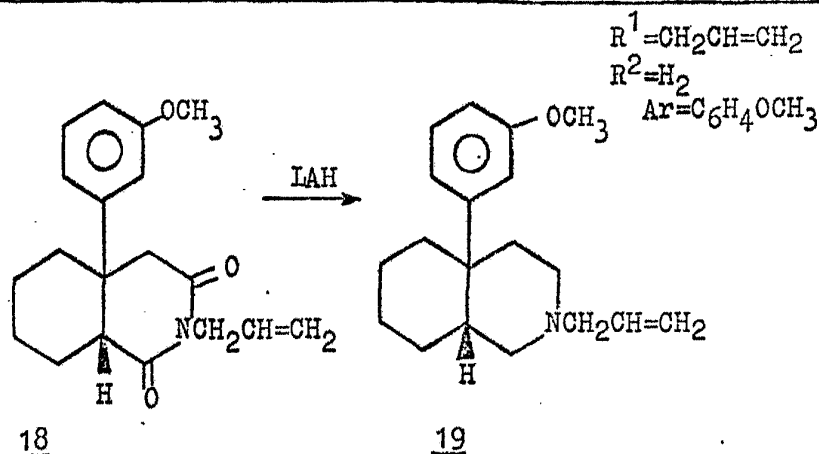
B. N-alil-4a-(m-metoxifenil)-cis-1,3-dicetodecahidroisoquinoleína





1 2H, n-CH<sub>2</sub>-), 3,75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,4-2,6 (m's, 3H, -CH<sub>2</sub>CO y -CHCO), 2,1-1,4 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>-).

5 C. N-alil-4a-(m-metoxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína



15 Se tratan 4,0 g (12,8 milimoles) del producto de la Parte B en 75 ml de tetrahydrofurano secado sobre sodio con 4,0 g (105 milimoles) de hidruro de litio y aluminio, bajo nitrógeno y la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas. Se deja enfriar y después se trata sucesivamente con 4,0 ml de agua, 4,0 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % y finalmente con 12,0 ml de

20 agua. Las sales inorgánicas precipitadas se separan por filtración y se lavan bien con éter. Los filtrados combinados se secan sobre carbonato potásico anhidro para dar, después de evaporar el éter, 3,27 g de N-alil-4a-(m-metoxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína (aceite) que se destila evaporativamente, p.e. 150° (0,05 mm).

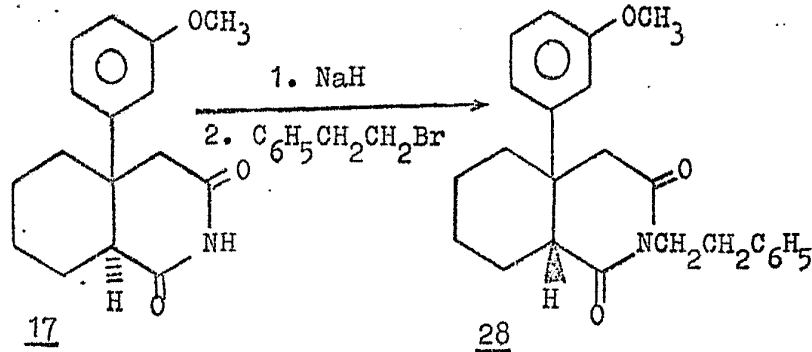
25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): multiplete complejo a 70-190 cps desde TMS (H metilénico, 17H); singlete a 234 cps (3H, OCH<sub>3</sub>); multipletes a 300-350 cps (H vinílico) y multipletes a 405-460 cps (H aromático).

30 IR: 6,10  $\mu$  (C=C); 6,25, 6,35  $\mu$  (Ar).

EJEMPLO 4

N-fenetil-4a-(m-metoxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína

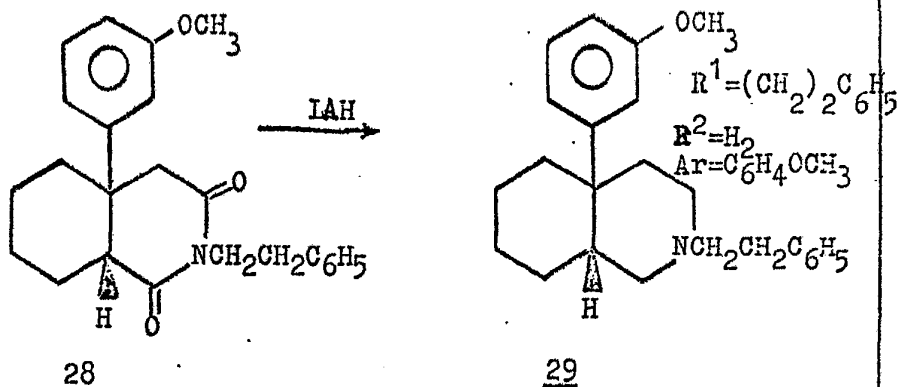
A. N-fenetil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-cis-decahidroisoquinoleína



Una solución de 10,0 g (37 milimoles) de 4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleína en 250 ml de dimetilformamida anhidra se agrega con agitación a una suspensión de 2,8 g (55,5 milimoles) de hidruro sódico al 50 % en aceite mineral (lavado con pentano) en 125 ml de dimetilformamida anhidra calentada a 50° bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a 90° durante 2 horas, después se enfría a 40° en cuyo momento se añade una solución de 14,0 g (74 milimoles) de bromuro de fenetilo en 20 ml de dimetilformamida anhidra y la mezcla de reacción se calienta a 90° durante la noche. La solución enfriada se vierte en agua de hielo y se extrae con éter. Por evaporación del éter se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (Silicar CC-7, eluyendo con acetona-benceno). La fracción principal se identifica como N-fenetil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-cis-decahidroisoquinoleína.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,2-7,0 (m, 6H); 6,95-6,6 (m, 3H), 4,0-3,7 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,8-2,35 (m, 2H); 2,0-1,3 (m, 8H).

1 B. N-fenetil-(m-metoxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína



10

Se añaden 5,0 g (13,3 milimoles) del producto de la Parte A en 200 ml de tetrahidrofurano secado sobre sodio a una suspensión agitada de 5,0 g de hidruro de litio y aluminio en 80 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno y la mezcla se agita a reflujo durante 20 horas. Se enfría y se trata sucesivamente con 5,0 ml de agua, 5,0 ml de hidróxido sódico 3N

15

y 15,0 ml de agua. Las sales inorgánicas se filtran y se lavan con éter. Los filtrados combinados se evaporan y la N-fenetil-4a-(m-metoxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína residual (aceite) se destila evaporativamente, p.e. 70° (0,002 mm).

20

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,21 (s, 5H), 7,3-6,88 (m, 3H), 6,8-6,55 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,9-2,3 (m, 8H), 2,1-1,1 (m, 11H).

25

Análisis para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}$ :

Calculado : C, 82,47; H, 8,94; N, 4,01

Encontrado: C, 82,21; H, 9,06; N, 3,96

82,25      9,04      3,98.

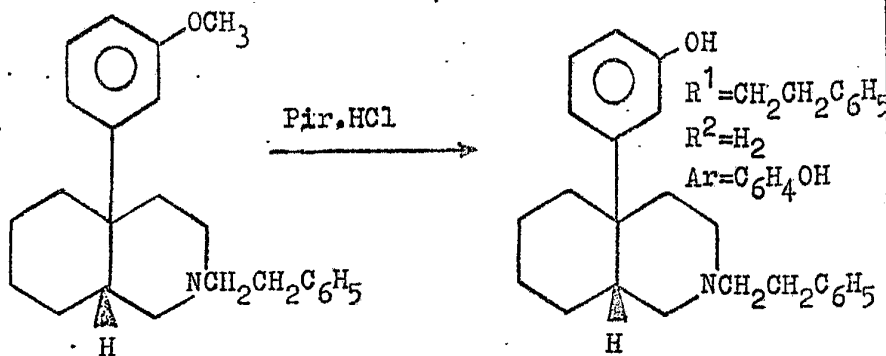
30

1

EJEMPLO 5

N-fenetil-4a-(m-hidroxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína

5



10

29

30

Se mezclan 1,49 g (4,28 milimoles) de N-fenetil-4a-(m-metoxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína con 3,0 g (25,8 milimoles) de hidrocloreuro de piridina y se agita bajo nitrógeno durante una hora mientras se calienta a 190°. Después de enfriar, la mezcla sólida se disuelve en cloroformo y la solución clorofórmica se lava con agua, se seca (sulfato sódico) y se evapora. El residuo se destila evaporativamente, p.e. 95° (0,0002 mm), dando un vidrio (p.f. 70-80°) que se identifica como hidrocloreuro de N-fenetil-4a-(m-hidroxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína.

15

20

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,17 (s, 5H), 7,3-6,6 (m, 4H), 3,1-2,5 (m, 9H), 2,3-1,2 (m, 10H).

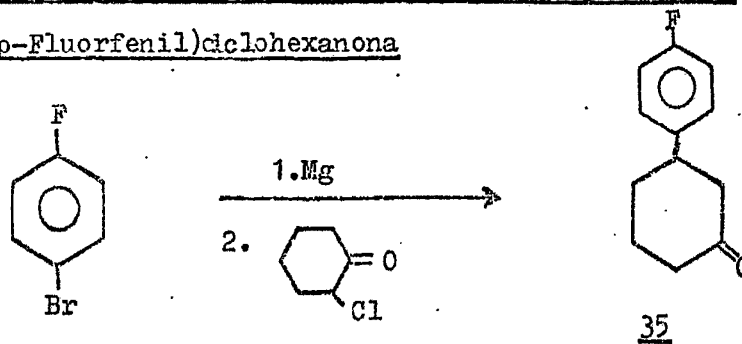
EJEMPLO 6

N-metil-4a-(p-fluorfenil)-cis-decahidroisoquinoleína

25

A. 2-(p-Fluorfenil)ciclohexanona

30



35

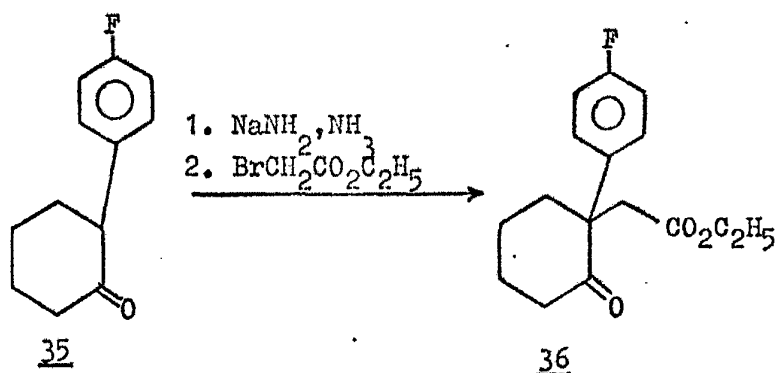
1 El reactivo de Grignard preparado por adición de  
210 g de p-fluorbromobenceno en 800 ml de éter anhidro a  
29,1 g de tomeaduras de magnesio en 50 ml de éter, se añade,  
5 enfriando para mantener la temperatura de la reacción por de-  
bajo de 15°C, a una solución de 158,4 g de 2-clorociclohexa-  
nona en 800 ml de benceno anhidro. La mezcla de reacción se  
agita a 25° durante 18 horas, después se separa el éter por  
destilación y la solución bencénica resultante se calienta  
a reflujo durante 24 horas. Después se vierte en una mezcla  
10 de 1 litro de agua y 200 ml de ácido clorhídrico y se extrae  
con éter. Después de evaporar el éter, el residuo se destila  
para dar 117 g (51 %), p.e. 115° (0,2 mm). El material soli-  
difica al permanecer en reposo y se recristaliza en hexano,  
p.f. 56-59°C.

15 Análisis para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FO:

Calculado : C, 74,98; H, 6,82

Encontrado: C, 74,24; H, 6,83.

B. 2-(p-Fluorfenil)-2-carbetoximetilciclohexanona



30 Se añaden 117 g del producto de la Parte A en 120 ml  
de tetrahidrofurano anhidro sobre amida sódica (obtenida a  
partir de 14,7 g de sodio) en 2000 ml de amoniaco líquido.  
La mezcla de reacción se agita durante 90 minutos y se añaden  
después a lo largo de 45 minutos 68 ml de acetato de α-

1 bromoetilo. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas y  
después se deja que se evapore el amoniaco lentamente. Al re-  
siduo se añaden 100 ml de metanol y 1000 ml de agua. Por ex-  
tracción con éter se obtiene el producto que, cuando se des-  
5 tilla, da 115,4 g (68 %), p.e. 134° (0,25 mm).

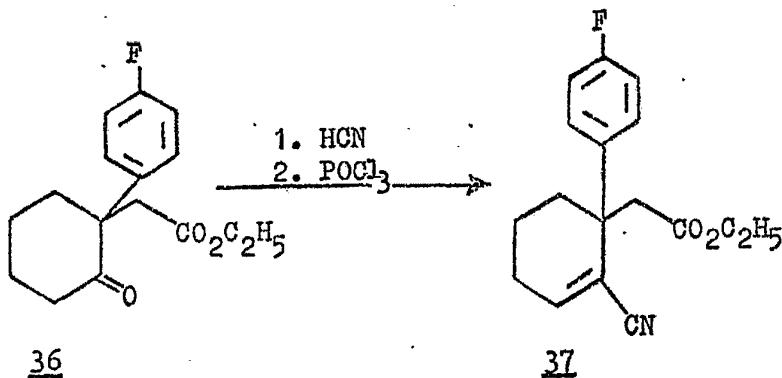
Análisis para  $C_{16}H_{19}FO_3$ :

Calculado : C, 69,05; H, 6,88

Encontrado: C, 68,97; H, 6,95.

10 C. 2-Ciano-3-(p-fluorfenil)-3-carbetoximetilciclohexanona

10



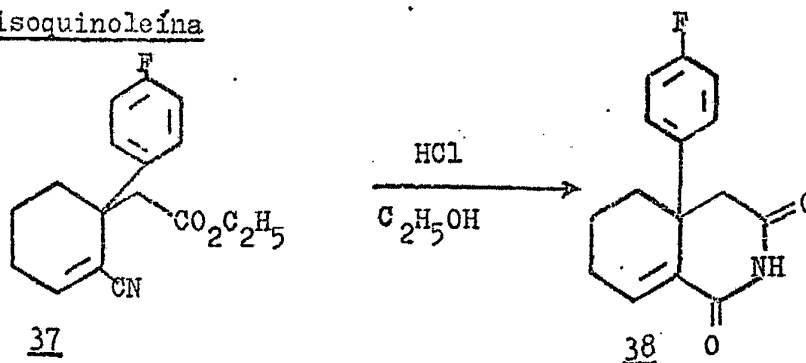
15

Se hacen reaccionar 50 g del producto de la Parte B  
en la forma descrita en el Ejemplo 1, Parte A, con 200 g de  
cianuro de hidrógeno y 12 gotas de solución acuosa saturada  
20 de cianuro potásico. La reacción del producto de esta reacción  
con oxiclورو de fósforo en piridina (como se ha descrito en  
el Ejemplo 1, Parte A) da 2-ciano-3-(p-fluorfenil)-3-carbeto-  
xiciclohexeno. Rendimiento: 33 g, p.e. 160° (0,35 mm).

20

25 D. 4a-(p-Fluorfenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-  
isquinoleína

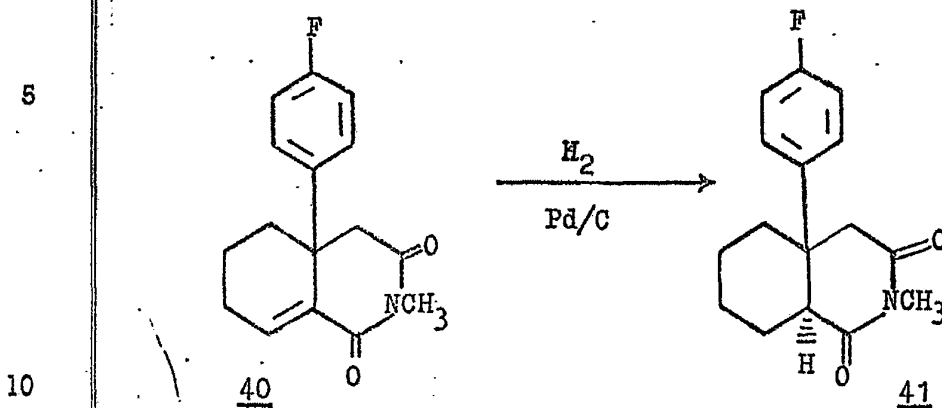
25



30



1 F. N-metil-4a-(p-fluorfenil)-1,3-diceto-trans-decahidroiso-  
5 quinoleína



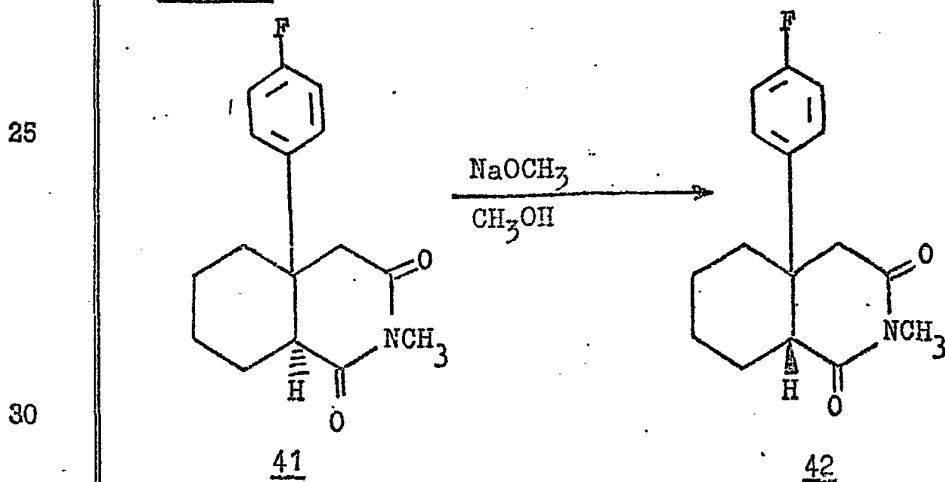
15 Se hidrogenan 12 g del producto de la Parte E en 150 ml de etanol y 50 ml de ácido acético glacial, sobre 3 g de paladio al 5 % en carbón, a 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>) de hidrógeno, en la forma descrita en el Ejemplo 1, Parte D, para dar, después de cromatografía en columna sobre 350 g de sílice CC-7 y elución con benceno, 9 g de producto, p.f. 141-143°.

20 Análisis para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub>:

Calculado : C, 69,80; H, 6,59; N, 5,09

20 Encontrado: C, 69,81; H, 6,54; N, 5,08

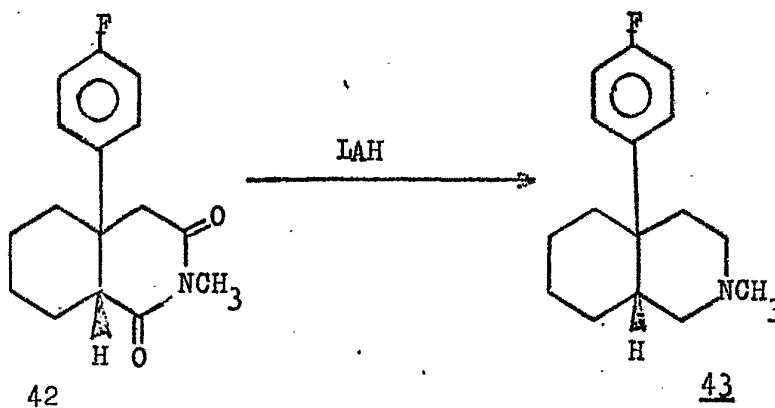
25 G. N-metil-4a-(p-fluorfenil)-1,3-diceto-cis-decahidroisoqui-  
30 noleína



1 Se agitan a 25°, durante 4,8 horas, después de calen  
tar inicialmente a reflujo, 2 g del producto de la Parte F,  
100 ml de metanol y 400 mg de metóxido sódico. Después la  
mezcla se vierte en ácido clorhídrico diluido y se extrae  
5 con éter para dar un aceite transparente, 2 g.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): Los grupos metileno aparecen como singlete ancho  
centrado en 100 cps (8H); singlete a 181 cps  
(N-CH<sub>3</sub>, 3H); multiplete más cuartete a 177, 183,  
186, 190 cps (CH<sub>2</sub>CO y CHCO, 3H); multiplete a  
10 410-450 cps (ArH, 4H).

H. N-metil-4a-(p-fluorfenil)-cis-decahidroisoquinoleína



20 Se calientan a reflujo durante 24 horas 2 g del pro  
ducto de la Parte G, 75 ml de tetrahidrofurano anhidro y 2 g  
de hidruro de litio y aluminio. La mezcla de reacción se tra  
ta como se ha descrito en el Ejemplo 1, Parte F, para dar  
1,35 g, p.e. 110° (0,15 mm).

25 Análisis para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>FN:

Calculado : C, 77,69; H, 8,97; N, 5,66

Encontrado: C, 77,55; H, 9,10; N, 5,63.

30 Por el procedimiento general anterior del Ejemplo 17  
puede obtenerse la N-fenetil-4a-(m-fluorfenil)-cis-decahi  
droisoquinoleína.

1

EJEMPLO 7

Sales de N-fenetil-4a-m-metoxifenil-cis-decahidroisoquinoleína

5

Cuando se añade N-fenetil-4a-m-metoxifenil-cis-decahidroisoquinoleína sobre ácido clorhídrico a 0,1 a 3N, se obtiene un sólido blanco que puede ser recrystalizado en etanol. Este hidrocioruro funde a 220-222°C con descomposición.

10

Cuando se mezcla N-fenetil-4a-m-metoxifenil-cis-decahidroisoquinoleína con un ligero exceso molar de ácido maleico en acetonitrilo caliente, al enfriar forma el maleato cristalino, p.f. 167-168°C.

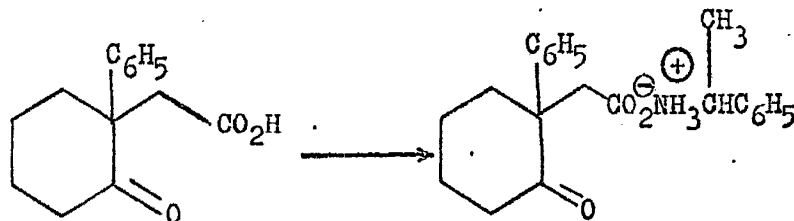
EJEMPLO 8

Dextro-N-metil-4a-fenil-cis-decahidroisoquinoleína

15

A. Sal de  $\alpha$ -fenetilamina de levo y dextro-2-carboximetil-2-fenilciclohexanona

20



25

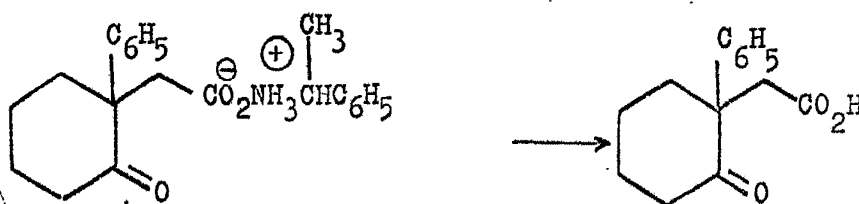
1. Se disuelven 40 g (0,154 moles) de 2-carboximetil-2-fenilciclohexanona (Beckelheide y colaboradores, supra), obtenida por hidrólisis alcalina de 2-carbetoximetil-2-fenilciclohexanona, en 140 ml de etanol caliente y se trata con 27 g de (+)- $\alpha$ -fenetilamina. La mezcla se deja cristalizar lentamente para dar 21,8 g de la l-sal, p.f. 130-132°,  $[\alpha]_D - 94$ . Mediante una segunda recrystalización en etanol, se obtiene un material que funde a 137-139°,  $[\alpha]_D^{25} - 142$ °. Las nuevas recrystalizaciones no alteran la rotación óptica.

30

2. Las aguas madres de la precipitación anterior se

1 recogen en ácido clorhídrico 6N y el ácido libre se extrae con éter. Este material se disuelve en etanol, se trata con (-)- $\alpha$ -fenetilamina y se deja cristalizar lentamente. La d-sal cristalina blanca funde a 136-137,5°,  $[\alpha]_D^{25} + 141^\circ$ .

5 B. Levo y dextro-2-carboximetil-2-fenilciclohexanona



10

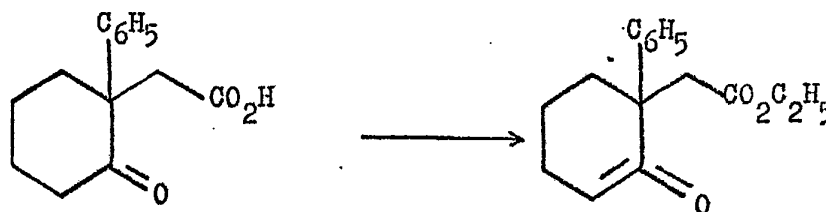
1. Una solución de 14,0 g del producto de la Parte A-1 en 250 ml de ácido clorhídrico 6N frío se extrae con éter y se trata como antes para dar 9,6 g del l-cetoácido, p.f. 94-95°  $[\alpha]_D^{25} -194$  ( $c = 1,04, \text{CHCl}_3$ ).

15

2. Una solución de 15,9 g del producto de la Parte A-2 en 250 ml de ácido clorhídrico 6N frío se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se evapora el éter para dar 10,0 g del d-cetoácido, p.f. 94-95°,  $[\alpha]_D^{25} +193^\circ$  ( $c = 1,03, \text{CHCl}_3$ ).

20

C. Levo y dextro-2-carbetoximetil-2-fenilciclohexanona



25

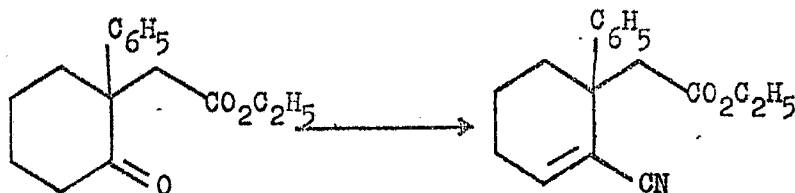
1. Una solución de 28 g del producto de la Parte B-1 en 700 ml de etanol, conteniendo 3 ml de ácido sulfúrico concentrado, se calienta a reflujo en un extractor Soxhlet cuyo casquillo está lleno de tamices moleculares 3A. Después de calentar a reflujo durante 24 horas, se añade un exceso de

30

1 carbonato potásico. Se filtra la mezcla y se evapora la so-  
lución. El residuo se destila para dar el l-cetoéster, un  
aceite transparente, p.e. 125° (0,1 mm),  $[\alpha]_D^{25} -207^\circ$  (c =  
1,5, CHCl<sub>3</sub>).

5 2. Una solución de 40 g del producto de la Parte B-2  
en 100 ml de etanol, conteniendo 8 ml de ácido sulfúrico con-  
centrado, se trata como antes para dar, después de destilar,  
el d-cetoéster en forma de aceite transparente, p.e. 125°  
(0,1 mm),  $[\alpha]_D^{25} +234^\circ$  (c = 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

10 D. Levo y dextro-2-ciano-3-fenil-3-carbetoximetilciclohexeno

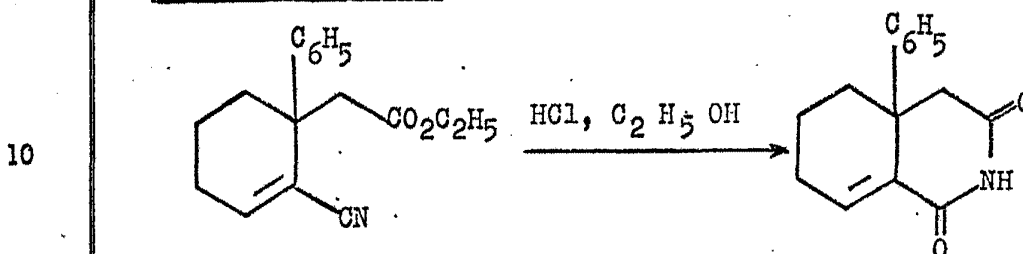


15 1. Se agitan a 0°, durante la noche, 36 g (0,138  
moles) del producto de la Parte C-1, 200 ml de cianuro de  
hidrógeno y 12 gotas de una solución acuosa saturada de cia-  
nuro potásico. Se añade ácido sulfúrico concentrado y se eva-  
20 pora el exceso de cianuro de hidrógeno. El residuo se recoge  
en éter, se lava sucesivamente con ácido sulfúrico 0,1N y sal-  
muera, se seca (sulfato sódico) y se evapora. El aceite re-  
sidual se disuelve en 250 ml de piridina y se añaden 50 ml  
de oxiclорuro de fósforo. La mezcla de reacción se agita a  
25 25 reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas y después se deja en  
reposo a 25° durante la noche. A continuación se vierte en  
una mezcla de 1 litro de agua de hielo y 200 ml de ácido clor-  
hídrico concentrado y la mezcla resultante se extrae con  
éter. El extracto etéreo se lava con ácido clorhídrico diluí-  
do, agua y salmuera, después se seca (sulfato sódico) y se  
30

1       evapora. Se destila el aceite residual dando 28 g de l-ciano-  
éster, p.e. 130° (0,1 mm).

2. Se tratan 35 g (0,134 moles) del producto de la  
Parte C-2 como antes para obtener 25 g del d-cianoéster, p.e.  
5       130° (0,1 mm).

E. Dextro y levo-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octa-  
hidroisoquinoleína

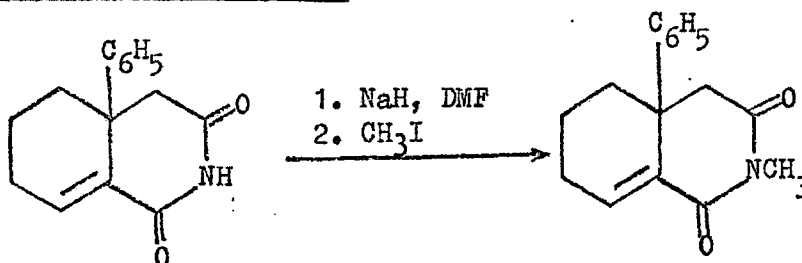


1. Se añaden 28 g del producto de la Parte D-1, di-  
sueitos en 50 ml de etanol absoluto, a 600 ml de etanol abso-  
15       luto previamente saturado con cloruro de hidrógeno anhidro.  
La solución se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 48  
horas. Después se enfría y concentra. Precipita un sólido  
cristalino blanco que se filtra y después se recrystaliza en  
etanol para dar 12,0 g de la d-imida insaturada,  $[\alpha]_D^{25} +219$   
20       (c = 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

2. Se añaden 17 g del producto de la Parte D-2 en  
40 ml de etanol absoluto a 400 ml de etanol absoluto previa-  
mente saturado con cloruro de hidrógeno anhidro y después se  
trata como antes para dar 8,9 g de la l-imida insaturada,  
25       p.f. 169-170°,  $[\alpha]_D^{25} -208$  (c = 1,20, CHCl<sub>3</sub>).

En este ejemplo, el signo de rotación cambia en las  
reacciones de cierre del anillo.

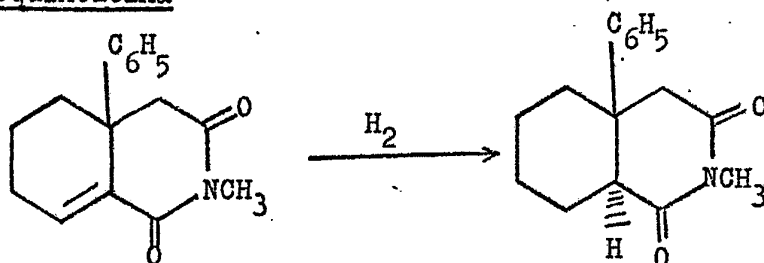
1 F. Dextro y levo-N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,-  
5 7-octahidroisoguinoquina



10 1. Se añaden 7,2 g (29,9 milimoles) del producto de la Parte E-1 en 50 ml de dimetilformamida seca y 1,58 g de una suspensión al 55,5 % de hidruro sódico en aceite mineral (36,5 milimoles de NaH) en 50 ml de dimetilformamida, mientras la mezcla de reacción se mantiene a 70° bajo nitrógeno. La mezcla se agita y calienta a 70° durante una hora una vez completada la adición, después se enfría y se añaden gota a gota  
15 8,5 g de yoduro de metilo en 20 ml de dimetilformamida. La mezcla se calienta a 90° durante 30 minutos y después se deja en reposo durante la noche a 25°. Se vierte en agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan (sulfato sódico); se evaporan y el residuo se recristaliza en etanol para dar 6,17g  
20 de la d-N-metilimida insaturada, p.f. 156-158°,  $[\alpha]_D^{25} +245^\circ$ , ( $c = 1,25, \text{CHCl}_3$ ).

25 2. Se añaden 8,94 g (37,1 milimoles) del producto de la Parte E-2 en 60 ml de dimetilformamida a 1,96 g de una suspensión al 55,5 % de hidruro sódico en aceite mineral en 50 ml de dimetilformamida, como antes, para dar, después de recristalizar en etanol, 6,0 g de la l-N-metilimida insaturada, p.f. 149-153°,  $[\alpha]_D^{25} -258^\circ$ .

1 G. Dextro y levo-N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidro-  
5 isoquinoleína



10 1. Se sacude bajo 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>) de hidrógeno, durante 24 horas, una mezcla de 6,1 g (23,9 milimoles) del producto de la Parte F-1, 100 ml de ácido acético glacial y 2 g de paladio al 5 % en carbón. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente. Por recristalización del residuo en etanol se obtienen 3,7 g de la d-N-metil-

15 imida trans saturada, p.f. 189-191°,  $[\alpha]_D^{25} +81^\circ$ .

2. Se tratan 6,0 g (23,5 milimoles) del producto de la Parte F-2 como antes para obtener 4,0 g de la l-N-metil-imida trans saturada, p.f. 159-160°,  $[\alpha]_D^{25} -72^\circ$  (c, 1,02, CHCl<sub>3</sub>).

20 H. Dextro-N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-cis-decahidroisoquino-  
25 leína

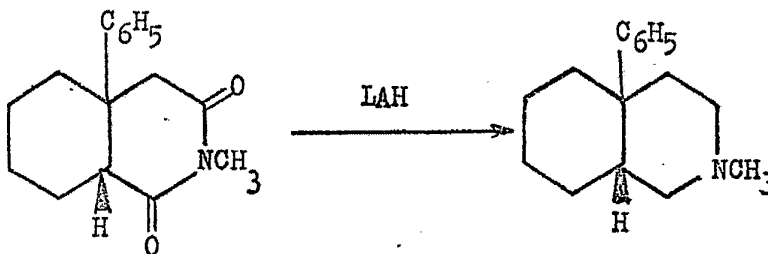


30 Se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de 2 g del producto de la Parte G-1 anterior, 100 ml de metanol y 500 mg de metóxido sódico y después se deja en reposo a 25° durante 18 horas. La mezcla de reacción se trata como se ha descrito en el Ejemplo 1, Parte E, para dar un aceite que se

1 utiliza sin purificarlo más.

I. d-N-Metil-4a-fenil-cis-decahidroisoquinoleína

5



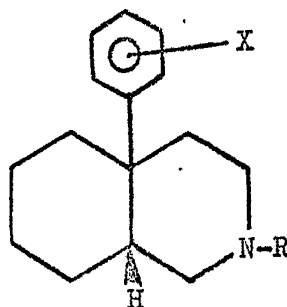
10

Se calientan a reflujo bajo nitrógeno, durante 24 ho-  
ras, 2 g del producto crudo de la Parte H, 100 ml de tetrahi-  
drofurano anhidro y 2 g de hidruro de litio y aluminio. La  
mezcla de reacción se apaga por adiciones sucesivas de 2 ml  
de agua, 2 ml de hidróxido sódico al 15 % y 6 ml de agua. Se  
filtran las sales inorgánicas y se concentra el filtrado. El  
residuo se destila evaporativamente para dar un aceite trans-  
parente, p.e. 100° (0,07 mm),  $[\alpha]_{365}^{25} +368^{\circ}$ . El picrato se  
forma fácilmente, p.f. 144-147°.

15

VALORES FISICOS







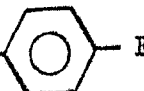
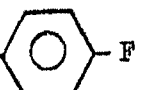
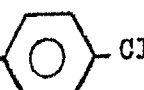
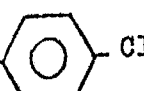
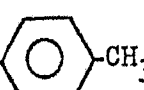
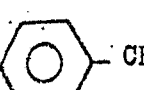
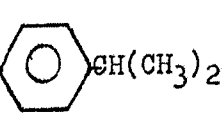
20



25

30

<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Constante física</u>
CH <sub>3</sub>	m-OH	p.e. 145-155° (0,5 μ)
CH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p.e. 120° (0,3 μ)
CH <sub>3</sub>	p-F	p.e. 110° (0,15 nm)
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	m-OH	p.e. 240° (0,2 μ)
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p.e. 150° (0,05 nm)

	R	X	Constante física
1	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	m-OH	p.e. $240^\circ$ (0,2 $\mu$ )
	$-\text{C}_5\text{H}_{11}$	$\text{m}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$	p.e. $100-105^\circ$ (1 $\mu$ )
5	$-\text{C}_5\text{H}_{11}$	m-OCH <sub>3</sub>	p.e. $70^\circ$ (1 $\mu$ )
	$-\text{CH}_2$ 	m-OH	p.e. $160^\circ$ (2 $\mu$ )
	$-\text{CH}_2$ 	m-OCH <sub>3</sub>	p.e. $120^\circ$ (1 $\mu$ )
10	$-\text{CH}_2$ 	m-OH	p.e. $180^\circ$ (1 $\mu$ ) p.f. $79-81^\circ$
	$-\text{CH}_2$ 	m-OCH <sub>3</sub>	p.e. $130-135^\circ$ (0,5 $\mu$ )
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	m-OH	p.e. $200^\circ$ (0,5 $\mu$ ) p.f. $78-80^\circ$
15	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	m-OCH <sub>3</sub>	p.e. $140^\circ$ (1 $\mu$ )
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	m-OCH <sub>3</sub>	p.e. $125^\circ$ (0,3 $\mu$ )
20	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	m-OH	p.e. $170^\circ$ (0,5 $\mu$ )
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	m-OH (sal HCl)	p.e. $200^\circ$ (0,5 $\mu$ )
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	m-OCH <sub>3</sub>	p.e. $150-156^\circ$ (0,5 $\mu$ )
25	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	m-OH	p.e. $205-210^\circ$ (0,5 $\mu$ )
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	m-OCH <sub>3</sub>	p.e. $120-130^\circ$ (0,5 $\mu$ )
30	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	m-OH	p.e. $200-210^\circ$ (0,5 $\mu$ )

	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Constante física</u>
1		m-OCH <sub>3</sub>	p.e. 140-145° (0,5 μ)
5		m-OCH <sub>3</sub>	p.e. 165-169° (0,4 μ)
		m-OCH <sub>3</sub>	p.e. 155-160° (0,5 μ)
		m-OCH <sub>3</sub>	p.e. 140° (0,5 μ)
10		m-OH(sal HCl)	p.f. 100° (a)
		m-OCH <sub>3</sub>	p.e. 150° (0,5 μ)
15		m-O <sup>  </sup> CCH <sub>3</sub>	p.e. 150° (0,5 μ)
		m-OCH <sub>3</sub>	p.e. 150° (0,4 μ)
20		m-OH	p.e. 170-180° (1 μ)

Forma de dosificación y empleo

Los agentes analgésicos de esta invención pueden ser administrados para aliviar el dolor por cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el centro de acción del agente en el organismo de un mamífero. Pueden ser administrados por cualquier medio convencional para uso en combinación con productos farmacéuticos; ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Pueden ser administrados solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccio-

1 nado teniendo en cuenta la vía de administración elegida y  
la práctica farmacéutica habitual.

5 Naturalmente, la dosis administrada variará de  
acuerdo con factores conocidos como las características far-  
macodinámicas del agente particular y su forma y vía de admi-  
nistración; edad, estado de salud y peso del paciente, natura-  
leza y extensión de los síntomas, tipo de tratamiento simultá-  
neo, frecuencia de tratamiento y efecto deseado. Habitualmen-  
te, una dosis diaria de ingrediente activo puede ser alrede-  
10 dor de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal. Normalmente,  
una dosis de 0,1 a 50 y preferiblemente de 1 a 25 mg por kg  
y día, administrada en dosis fraccionadas dos a cuatro veces  
al día o en una forma de liberación prolongada, es eficaz pa-  
ra obtener los resultados deseados.

15 Las formas de dosificación (composiciones) adecua-  
das para administración interna contienen alrededor de 25 a  
75 mg de ingrediente activo por unidad. En estas composiciones  
farmacéuticas, el ingrediente activo estará habitualmente pre-  
sente en una proporción de alrededor de 0,5-95 % en peso, cal-  
20 culado sobre el peso total de la composición.

El ingrediente activo puede ser administrado por  
vía oral en forma sólida de dosificación, como cápsulas, ta-  
bletas y polvos o en formas líquidas de dosificación, como  
elixires, jarabes y suspensiones; también puede ser adminis-  
25 trado parenteralmente en dosis líquidas estériles; o por vía  
rectal en forma de supositorios.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente  
activo y vehículos pulverizados, como lactosa, sacarosa, ma-  
nitol, almidón, derivados de celulosa, estearato magnésico,  
30 ácido estedrico y similares. Pueden utilizarse diluyentes si-

1 milares para formar comprimidos. Los comprimidos y las cápsu-  
las pueden ser manufacturados como productos de liberación prolongada para proporcionar la liberación continua de la medica-  
5 ción durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar cubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera o pueden estar provistos de un recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

10 Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación por parte del paciente.

15 En general, son vehículos adecuados para las soluciones parenterales el agua, un aceite adecuado, la solución salina, la dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares afines y glicoles como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias reguladoras del pH. Son adecuados como agentes estabilizantes los agentes antioxidantes como bisulfito sódico, sulfito sódico y ácido ascórbico, solos o combinados. Tam-  
20 bién se utilizan el ácido cítrico y sus sales y el etilendiaminotetraacetato sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener preservativos como cloruro de benzalconio, metilparaben, propilparaben y clorobutanol.

25 Los supositorios contienen el ingrediente activo en una base oleaginosa o soluble en agua adecuada. La clase oleaginosa incluye la manteca de cacao y las grasas con propiedades similares; la clase soluble en agua incluye los polieti-  
30

1 lenglicoles.

Los vehículos farmacéuticos adecuados están descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin, obra de referencia común en este campo.

5 Las formas de dosificación farmacéutica útiles para la administración de los compuestos de esta invención pueden ser ilustradas como sigue:

CAPSULAS

10 Se prepara un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas normales de gelatina dura de dos piezas, cada una con 50 mg de ingrediente activo en polvo, 110 mg de lactosa, 32 mg de talco y 8 mg de estearato magnésico.

CAPSULAS

15 Se prepara una mezcla de ingrediente activo en aceite de soja y se inyecta mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 50 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan en éter de petróleo y se secan.

TABLETAS

20 Se prepara un gran número de tabletas por procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria contiene 50 mg de ingrediente activo, 7 mg de etilcelulosa, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 7 mg de estearato magnésico, 25 11 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón de maíz y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos apropiados para mejorar el sabor o retrasar la absorción.

INYECTABLES

30 Se prepara una composición parenteral adecuada para ser administrada por inyección agitando 1,5 % en peso de ingrediente activo en propilenglicol al 10 % en volumen en agua.

1 La solución se esteriliza por filtración.

SUSPENSIONES

5 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 5 ml contengan 10 mg de ingrediente activo finamente dividido, 500 mg de goma arábiga, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, Farmacopea Estadounidense, 5 mg de sacarina sódica y 0,025 ml de tintura de vainilla.

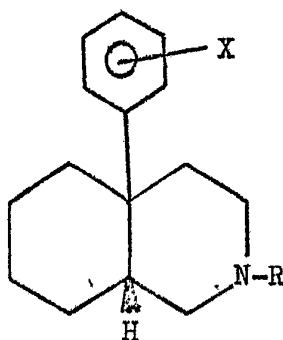
INYECTABLES

10 Se prepara una composición parenteral adecuada para administración por inyección disolviendo 1 % en peso de ingrediente activo en solución de cloruro sódico para inyección, Farmacopea Estadounidense, XV y ajustando el pH de la solución entre 6 y 7. La solución se esteriliza por filtración.







15 Un procedimiento normal para detectar y comparar la actividad analgésica de los compuestos en esta serie, en el que existe una buena correlación con la eficacia en seres humanos, es el ensayo normal de convulsiones causadas por la fenilquinona, modificado por Siegmund y colaboradores, Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 95, 729 (1957). Se administra por  
20 vía oral, un compuesto de ensayo suspendido en metilcelulosa al 1 % a unos ratones blancos hembra mantenidos en ayunas (17-21 horas), a razón de 5-20 animales por cada ensayo ciego doble. Veintitrés a 30 minutos más tarde se inyecta intraperitonealmente fenilquinona acuosa (0,01 % de fenil-p-benzoquinona), utilizando 0,25 ml por ratón. Comenzando al cabo  
25 de 30 o 37 minutos, respectivamente, después de la administración oral del compuesto de ensayo, se observan los ratones durante 10 minutos para ver si se produce un síndrome característico de estiramiento o convulsión que es indicativo  
30

1 del dolor inducido por la fenilquinona. La dosis analgésica  
 efectiva para el 50 % de los ratones (DE<sub>50</sub>) se calcula por  
 el método promedio móvil de Weil, Biometrics 8, 249 (1952).  
 5 La siguiente tabla muestra las dosis orales DE<sub>50</sub> y una mues-  
 tra representativa de los compuestos de esta invención y va-  
 rios analgésicos comunes.

ANALGESICOS DE CIS-DECAHIDROISOQUINOLEINA




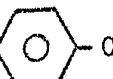
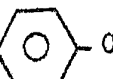


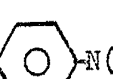




15

R	X	DE <sub>50</sub> (mg/kg)
-CH <sub>3</sub>	m-OH	5,2
-CH <sub>2</sub> 	m-OCH <sub>3</sub>	14,0
-CH <sub>2</sub> 	m-OH	30,0
-CH <sub>2</sub> 	m-OCH <sub>3</sub>	37,0
-CH <sub>2</sub> 	m-OH	20,0
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> 	m-OCH <sub>3</sub>	14,5
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> 	m-OH	21,0
-CH <sub>3</sub>	p-F	26,0
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	m-OH	43,0
-CH <sub>2</sub> -CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	m-OH	40,0

20

25

30

	R	X	DE <sub>50</sub> (mg/kg)
1	<del>-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub></del>	m-OCH <sub>3</sub>	20,0
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	m-OCH <sub>3</sub>	33,0
5	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	m-OH	28,0
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	m-OCH <sub>3</sub> (sal HCl)	16,0
10	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	m-OH (sal HCl)	9,7
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	m-OCH <sub>3</sub>	11,0
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	m-OCH <sub>3</sub>	15,1
15	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	m-OCH <sub>3</sub>	25,0
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	m-OH (sal HCl)	24,0
20	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	m-OCH <sub>3</sub>	27,0
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	m-OC(=O)CH <sub>3</sub>	27,0

ANALGESICOS COMUNES

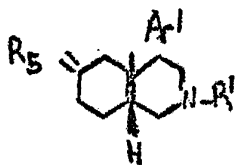
		DE <sub>50</sub> (mg/kg)
25	Morfina.H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1,6
	Codeína.H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	8,0
	Nalbufina.HCl	8,4
	Pentazocina.HCl	57,0
	Aspirina	109,0.


30 En resumen, la Patente de Invención que se soli-



1 cita deberá recaer sobre las siguientes:




REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados cis de decahidroisoquinoleína útiles como -  
5 analgésicos en mamíferos de fórmula

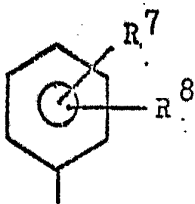


10 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>Y donde Y es alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -  donde m es 1 o 2, X es Cl, Br, F, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, isopropilo, -NH<sub>2</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, - a = 0, 1 o 2;

15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - , -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - ; o cicloalquilmétilo de fórmula -CH<sub>2</sub>CH < (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es 2-5;

R es ,  o ; y

Ar<sup>1</sup> es



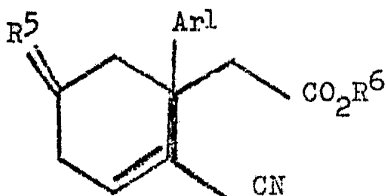
20 donde

R<sup>7</sup> es hidrógeno, F o metoxilo;

25 R<sup>8</sup> es hidrógeno o metoxilo; con la condición de que, cuando R<sup>7</sup> es F, R<sup>8</sup> es H;

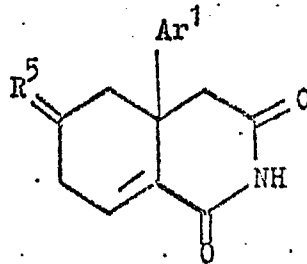
cuyo procedimiento consiste en:

(a) calentar un compuesto de fórmula

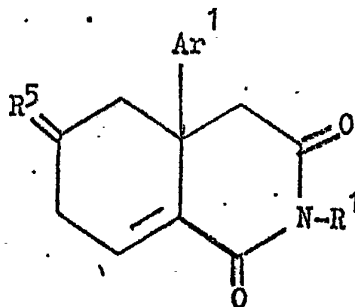


30

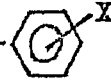
1 con una cantidad por lo menos equimolecular de R<sup>6</sup>OH anhidro,  
 en presencia de por lo menos una cantidad equimolecular de  
 HCl anhidro, bajo condiciones anhidras e inertes, a una tem-  
 5 peratura comprendida entre 50 y 120° C, donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y Ar<sub>1</sub> -  
 son como se definen anteriormente, para producir un compues-  
 to de fórmula:

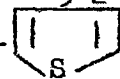



10 (b) calentar el producto diceto de la etapa (a) -  
 con un hidruro de metal alcalino y un haluro de fórmula -  
 R<sup>1</sup>Br o R<sup>1</sup>I para formar el correspondiente derivado N-susti-  
 tuído de fórmula



15 donde

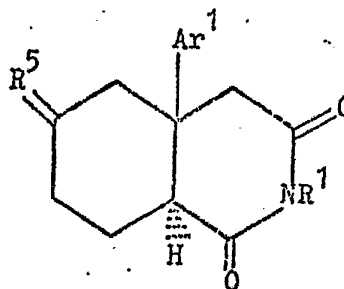
R<sup>1</sup> es hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -CH<sub>2</sub>Y donde Y es alque-  
 nilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- donde  
 m es 1 o 2, X es Cl, Br, F, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, isopropilo,  
 -NH<sub>2</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, a = 0, 1 o 2;

25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ; o ciclo-  
 alquilmetilo de fórmula -CH<sub>2</sub>CH <(CH<sub>2</sub>)>, donde n es 2-5;

30 (c) poner en contacto el producto N-sustituído -  
 de la etapa (b) con hidrógeno, en presencia de un cataliza-  
 dor de reducción, para formar el correspondiente derivado -

*Handwritten signature or mark*

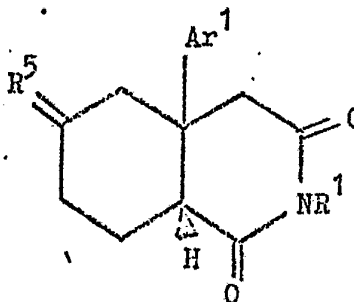
1 transdiceto de fórmula



5

(d) calentar el producto trans de la etapa (c) con una base relativamente fuerte, a una temperatura comprendida entre 20 y 120°C, para producir un compuesto en configuración cis de fórmula

10

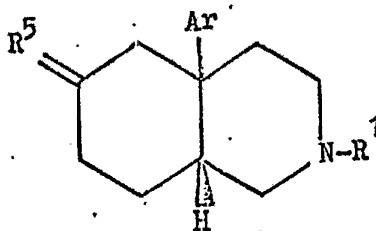


15

y después

(e) calentar a reflujo el producto cis de la etapa (d) con hidruro de litio y aluminio para formar

20




25

(f) opcionalmente, someter el compuesto obtenido en la etapa anterior a una o varias reacciones para transformar los radicales R5 en los radicales R2 antes definidos y los radicales R7 y R8 en los radicales R3 y R4 también definidos anteriormente.

30

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, - donde R2 es  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$ .

1 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don  
de  $R_3$  es  $m\text{-OCH}_3$  y  $R_4$  es H.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don  
de  $R_1$  es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$   X.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don  
de  $R_1$  es cicloalquilmetilo.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1 en -  
el cual el compuesto es isómero dextrógiro.

10 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1: en  
el cual el compuesto obtenido es la N-metil-4a-(m-hidroxife-  
nil)-cis-decahidroisoquinoleína.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1: en  
el cual el compuesto obtenido es la N-fenetil-4a-(m-metoxi-  
fenil)-cis-decahidroisoquinoleína.

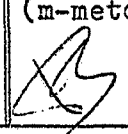
15 9. Un procedimiento según la Reivindicación 1: en  
el cual el compuesto obtenido es la N-fenetil-4a-(m-hidroxi-  
fenil)-cis-decahidroisoquinoleína.

20 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1: en  
el cual el compuesto obtenido es la N-ciclopropilmetil-4a-  
(m-metoxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1: en  
el cual el compuesto obtenido es la N-metil-4a-(p-fluorfe-  
nil)-cis-decahidroisoquinoleína.

25 12. Un procedimiento según la Reivindicación 1: en  
el cual el compuesto obtenido es la hidrocioruro de N-(p-to-  
lil- $\beta$ -etil)-4a-(m-hidroxifenil)cis-decahidroisoquinoleína.

30 13. Un procedimiento según la Reivindicación 1: en  
el cual el compuesto obtenido es la N-(p-tolil- $\beta$ -etil)-4a-  
(m-metoxifenil)-cis-decahidroisoquinoleína.



1

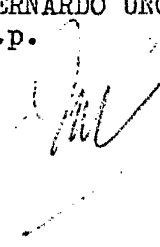
14. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS CIS DE DECAHIDROISOQUINOLEINA.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de cincuenta y cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 9 Septiembre 1.975  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

10



15

20

25

30

