



ESPAÑA

19 ES

11

NUMERO

441.207

10

A 1

21

22

FECHA DE PRESENTACION

23.9.75

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
508.577	23.9.74	estadounidense
598.381	29.7.75	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61H	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS TRANS DE DECAHIDROISOQUINOLINA.

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 cedió sus derechos a la Compañía Solicitante.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

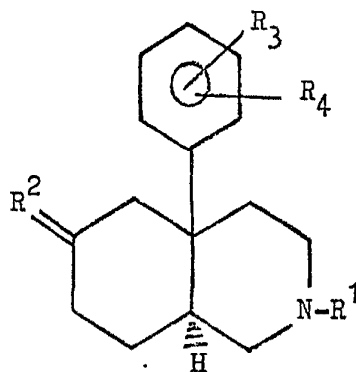
Esta invención se refiere al descubrimiento de que un grupo seleccionado de 4a-aril-trans-decahidroisoquinoleina son útiles como analgésicos.

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

Esta invención es el resultado de los trabajos para poner a punto nuevos compuestos que son eficaces y seguros como analgésicos.

COMPENDIO DE LA INVENCION

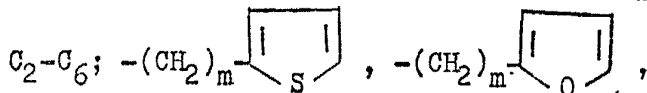
De acuerdo con esta invención, se proporcionan nuevos compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticas adecuadas, procedimientos para su manufactura, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de uso para producir analgesia en animales de sangre caliente.



Fórmula I

donde

R^1 es $-CH_2X$, donde X es alquenilo C_2-C_6 o alquinilo

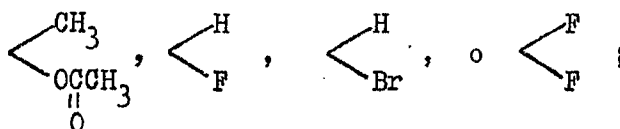
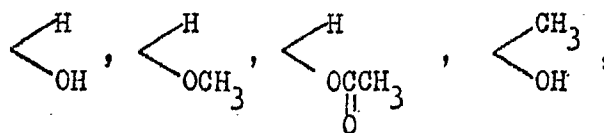


donde $m = 1$ ó 2 ;

1

R^2 es oxígeno divalente (=O); $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$,

5



10

R_3 es -H, -OH, -OCH₃, $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OCCH}_3 \end{matrix}$ o F;

R_4 es -H, -OH, -OCH₃, $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OCCH}_3 \end{matrix}$,

con la condición de que, cuando R_3 es F, R_4 debe ser -H.

15

El procedimiento en múltiples etapas de esta invención, utilizado para la preparación de los compuestos de fórmula I, también comprende la preparación de compuestos donde los sustituyentes sobre el nitrógeno isoquinoleínico son distintos de los definidos anteriormente como, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, fenetilo y cicloalquilmetilo.

DESCRIPCION DETALLADA

20

Los grupos R^1 representativos son alilo (-CH₂CH=CH₂), 3,3-dimetilalilo [-CH₂CH=C(CH₃)₂], propargilo (-CH₂C≡CH), 2-hexenilo y 2-hexinilo.

25

Los grupos arilo representativos son fenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-acetoxifenilo, 2,3-dihidroxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-diacetoxifenilo, 3-hidroxi-4-metoxifenilo y 2-metoxi-3-acetoxifenilo.

30

Las 4a-aril-trans-decahidroisoquinoleínas de fórmula I incluyen diversos isómeros estereoquímicos procedentes de la sustitución en la posición 6 y de la asimetría

1 óptica de la estructura completa. Cuando los sustituyentes
R² monovalentes en la posición 6 son diferentes (v.g. cuan-
do R² es $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), las consideraciones espaciales requieren
5 la existencia de isómeros axiales y ecuatoriales. En la mo-
lécula como conjunto, las consideraciones espaciales requie-
ren la existencia de isómeros ópticos d y l. Estos están
normalmente presentes como mezclas racémicas que pueden ser
resueltas por métodos conocidos (Eliel, Stereochemistry
10 of Carbon Compounds, McGraw-Hill, 1962, pág. 31). La sepa-
ración de los isómeros d y l también puede ser conseguida
resolviendo un producto intermedio. Por ejemplo, la forma-
ción de sales diastereoméricas ópticamente activas a partir
de 2-ciano-3-fenil-3-carboximetilciclohexano (obtenido por
15 hidrólisis del éster correspondiente) y (+) o (-)- α -fene-
tilamina conducirá, después de regenerar el ácido y volver
a esterificar, al d y l-2-ciano-3-fenil-3-carboximetil-
ciclohexano que puede ser transportado a través de la se-
cuencia de síntesis para dar 4a-aril-trans-decahidroiso-
20 quinoleinas N-sustituídas ópticamente activas.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente
adecuados de estos compuestos son las preparadas con áci-
dos fisiológicamente aceptables que son conocidos en la téc-
nica; estas sales comprenden los hidroclozuros, sulfatos,
25 fosfatos, nitratos, citratos, maleatos y similares.

El procedimiento en múltiples etapas de la inven-
ción se inicia con los 2-ciano-3-aril-3-carboalcoximetil-
ciclohexenos que pueden ser obtenidos de acuerdo con los
procedimientos descritos por Boekelheide y Schilling
30 (loc. cit.) en relación con el 2-ciano-3-fenil-3-carboxi-

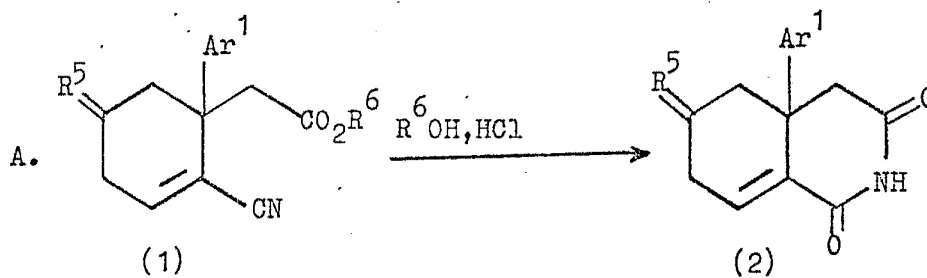
1 metilciclohexano (véase el Ejemplo 1, Parte A). Son etapas
importantes en este procedimiento la reacción de un 2-ciano-
3-aril-3-carboalcoximetilciclohexeno con cloruro de hidró-
5 geno en un alcohol inferior como etanol para formar una
4a-aril-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina
(véase el Ejemplo 1, Parte B) y la reacción de esta diceto-
octahidroisoquinoleina con bromuro o mesilato de benceno en
presencia de hidruro sódico para formar una N-bencil-4a-aril-
1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina (véase
10 el Ejemplo 1, Parte C). Las 1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octa-
hidroisoquinoleinas poseen una configuración de los anillos
fusionados que requiere la formación de estructuras de
trans-decahidroisoquinoleina cuando el doble enlace 8,8a se
convierte en un enlace sencillo por reducción. Una etapa cla-
15 ve es la reacción de una N-bencil-4a-aril-trans-decahidro-
isoquinoleina con un cloroformiato de arilo, hidrocarbilo o
clorohidrocarbilo, seguido de hidrólisis, para formar una
4a-aril-trans-decahidroisoquinoleina (véase el Ejemplo 1,
Parte F). Este tipo de escisión de amina terciaria está in-
20 dicado en la obra de Fieser y Fieser, Reagents for Organic
Synthesis, Vol. 2, págs. 318-319 (véase Hobson y McCluskey,
J. Chem. Soc. (C) 1967, 2015). Las 4a-aril-trans-decahidro-
isoquinoleínas pueden reaccionar fácilmente de forma conven-
cional para formar 4a-aril-trans-decahidroisoquinoleinas
25 en las que el átomo de nitrógeno lleva los grupos saturados
o insaturados definidos por R⁸ más adelante.

La selección de las etapas preparativas específicas
después de la formación inicial de una 1,3-diceto-1,2,3,4,4a,
5,6,7-octahidroisoquinoleina depende del derivado específi-
30 co de 4a-aril-trans-decahidroisoquinoleina que se desea

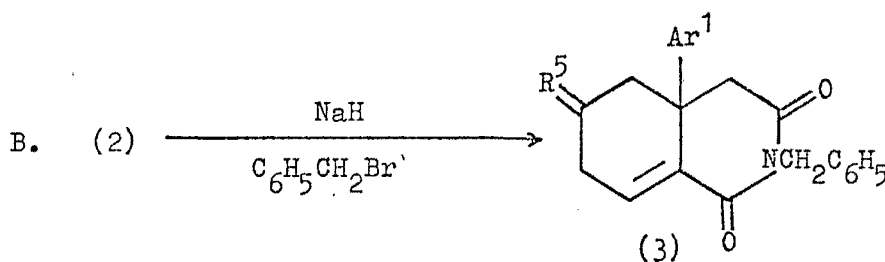
1

obtener. La secuencia implica por lo menos seis etapas, que pueden ser ilustradas como sigue:

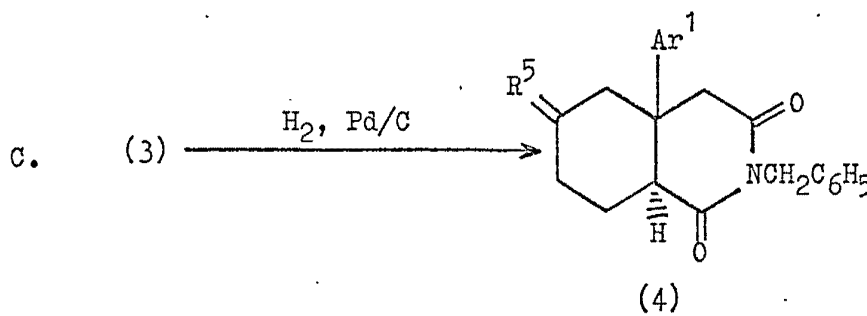
5



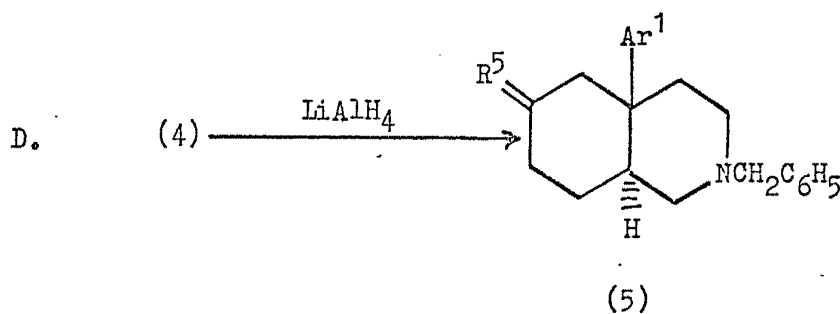
10



15

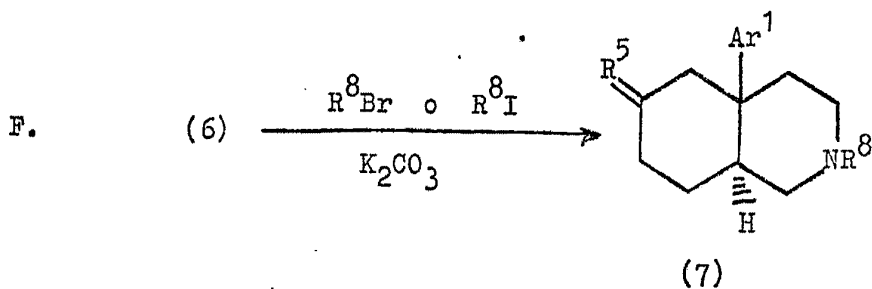
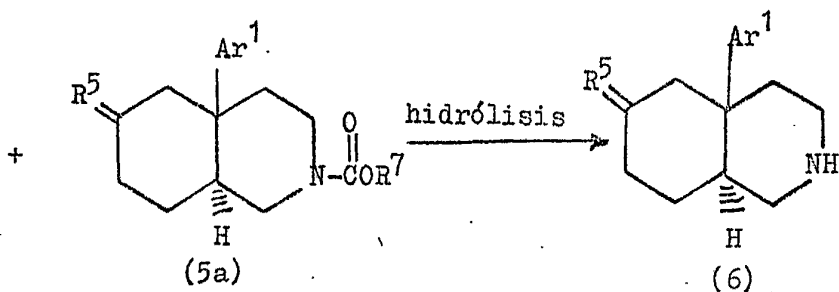
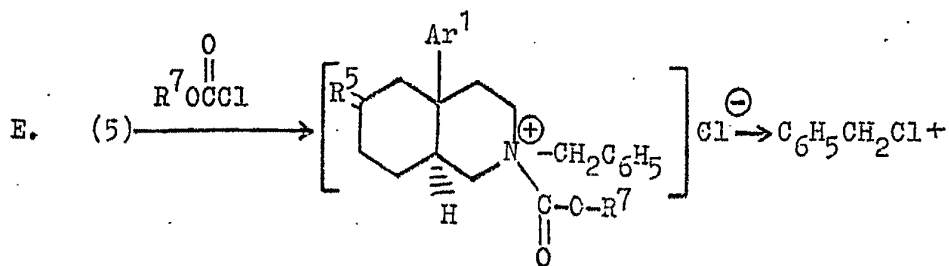


20



25

30







En las fórmulas (1) a (7) anteriores, R⁵ es

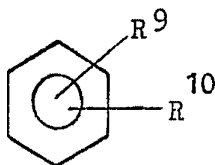
25

$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$; R⁶ es alquilo C₁-C₄; R⁷ es alquilo C₁-C₆, alquenil(C₃-C₆)metilo, haloalquilo C₁-C₆ o arilo C₆-C₁₀; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alquenil(C₃-C₆)metilo, alquinil(C₃-C₆)metilo, fenetilo (-CH₂-CH₂C₆H₅), cicloalquil-

30

metilo de fórmula -CH₂CH<(CH₂)_n donde n es un número entero de 2 a 5, 2-furanilmetilo (-CH₂-) , 2-(2-furanil)-

1 etilo (-CH₂CH₂-) , 2-tienilmetilo (-CH₂-) o
2-(2-tienil)etilo (-CH₂CH₂-) ; y Ar¹ es



donde R⁹ es hidrógeno, flúor o metoxilo; R¹⁰ es hidrógeno o metoxilo; con la condición de que, cuando R⁹ es F, R¹⁰ es H.

10 En la Etapa A, la sustancia reaccionante R⁶OH, que es también el medio de reacción, se utiliza generalmente en exceso pero, para asegurar el máximo rendimiento, debe utilizar-
se en una cantidad por lo menos igual a un mol por mol de cianoéster. Análogamente, el reactivo HCl puede ser utilizado
15 en exceso pero para asegurar un rendimiento máximo debe estar presente en una 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 aproximadamente entre 50 y 120°C. La presión de reac-
20 ción no es crítica, siendo normalmente la atmosférica por comodidad pero debe permitir alcanzar la temperatura de reacción establecida.

25 En la Etapa E, es conveniente efectuar la hidrólisis del uretano intermedio sin aislarlo, aunque puede ser aislado si se desea. En esta etapa, puede utilizarse cualquier disolvente inerte (v.g. cloruro de etileno, éter dietílico, etc.). Son adecuadas unas temperaturas comprendidas aproximadamente entre -10 y +50° y los tiempos prácticos de reacción oscilan
30 entre 2 y 48 horas. Los grupos R⁷ representativos en el reactivo cloroformiato de la Etapa E son etilo, butilo, hexilo,

1 vinilo, 3-butenilo, 2,2,2-tricloroetilo y fenilo.

En la Etapa F, el grupo hidrocarbilo del reactivo bromuro, yoduro o mesilato de hidrocarbilo corresponde a R⁸, que puede ser saturado o insaturado como ya se ha dicho. Por lo tanto, el procedimiento no se limita a la preparación de los compuestos insaturados de fórmula I sino que también puede dar lugar a productos donde el sustituyente sobre el nitrógeno del anillo está saturado. Estos bromuros o yoduros de hidrocarbilo son fácilmente asequibles, como se indica en la siguiente tabla y los mesilatos se preparan fácilmente a partir de los correspondientes alcoholes existentes por el procedimiento de Crossland y Servis, J. Org. Chem., 35, 3195 (1970).

TABLA I

R ⁸	Fuente
Alquilo C ₁ -C ₆	Productos comerciales
Ciclohexilmetilo	Productos comerciales
Fenetilo	Productos comerciales
Ciclopropilmetilo	Kirmse y colaboradores, Ber., <u>99</u> , 2855 (1966)
Ciclobutilmetilo	Krug y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., <u>76</u> , 3222 (1954)
Ciclopentilmetilo	Smith y colaboradores, J. Org. Chem., <u>21</u> , 1448 (1956).

25 En la preparación de un 2-ciano-3-fenil-3-carboalcoximetilciclohexeno, Boekelheide y Schilling indican un procedimiento en el que se parte de ciclohexanona, como sigue:

(a) Ciclohexanona $\xrightarrow{\text{Cl}_2}$ 2-clorociclohexano (Horning Organic Syntheses, Coll. Vol. III, 1955, pág. 188).

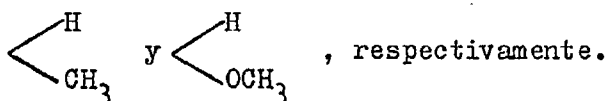
30 (b) 2-clorociclohexanona $\xrightarrow{\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}}$ 2-fenilciclohexanona

1 [Newman y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 66, 1551
(1944)].

5 (c) 2-fenilciclohexanona $\xrightarrow[2. \text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5]{1. \text{NaNH}_2}$ 2-fenil-2-carbe-
toxiciclohexanona (Boekelheide y Schilling, loc. cit.).

(d) 2-fenil-2-carbetoximetilciclohexanona $\xrightarrow[2. \text{POCl}_3]{1. \text{HCN}}$ 2-cia-
no-3-fenil-3-carbetoximetilciclohexeno (véase el Ejem-
plo 1, Parte A).

10 Estas etapas preliminares pueden favorecer la pro-
ducción de diversos equivalentes definidos por los varios
valores de Ar y R² en la fórmula general I, partiendo de las
ciclohexanonas apropiadamente sustituidas en la etapa (a) y
con los bromuros de arilmagnesio apropiadamente sustituidos
como intermediarios en la etapa (b). Así, la 4-metilciclohexa-
15 nona y la 4-metoxiciclohexanona, que se encuentran en el mer-
cado, pueden ser utilizados como materiales de partida básic-
cos para producir compuestos de fórmula I donde R² es



20 Los compuestos de fórmula I donde R² (R⁵ en la des-
cripción del procedimiento) es $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$ pueden ser converti-
dos en otros compuestos de fórmula I donde R² tiene valores
distintos de R⁵. La siguiente tabla (Tabla II) indica los
25 valores adicionales de R² y los métodos conocidos para su
obtención.

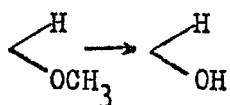
30

1

TABLA II

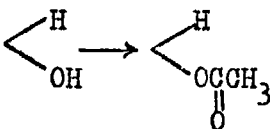
Conversión en R²

Procedimiento

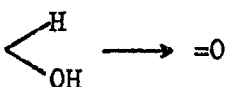


Desmetilación

5

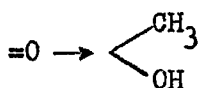


Acetilación

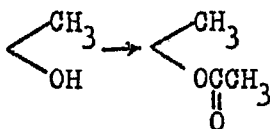


Oxidación

10

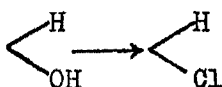


Reacción con metil-litio

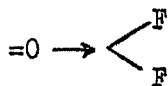


Acetilación

15



Reacción con un agente de cloruración intenso, v.g. cloruro de tionilo



Reacción con tetrafluoruro de azufre [(Martin y colaboradores, J. Org. Chem. 27, 3164 (1962))].

20

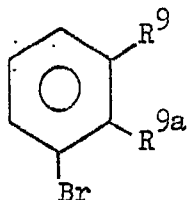
Análogamente, el uso de bromuros de fenilo apropiadamente sustituidos en la preparación del reactivo de Grignard bromuro de arilmagnesio para la etapa (b) puede conducir a los correspondientes grupos Ar (Ar¹ en la descripción del procedimiento) en los productos de fórmula I. La siguiente tabla (Tabla III) indica los bromuros de fenilo sustituido de los cuales derivan los grupos Ar¹ pertinentes, con los grupos sustituyentes R⁹ y R¹⁰ iguales a los definidos anteriormente.

30

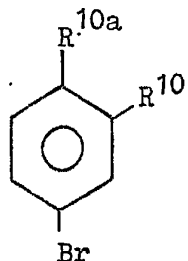
TABLA III

Ar¹Br

Fuente



Los bromuros en los que R⁹ es hidrógeno o metoxilo y R^{9a} es hidrógeno son productos comerciales. El bromuro en el que R⁹ es hidrógeno y R^{9a} es metoxilo también es comercial. El bromuro en el que R⁹ y R^{9a} son ambos metoxilo puede obtenerse por el método de Mason, J. Am. Chem. Soc., 69, 2241 (1947).




Los bromuros en los que R¹⁰ y R^{10a} son ambos metoxilo y en los que R¹⁰ es hidrógeno y R^{10a} es metoxilo son productos comerciales. El bromuro en el que R¹⁰ y R^{10a} están combinados para formar dioximetileno es también comercial.


Los compuestos donde Ar¹ lleva sustituyentes metoxilo (como en la Tabla III) pueden servir como intermediarios para los compuestos de fórmula I donde Ar lleva sustituyentes hidroxilo o acetoxilo utilizando los métodos para la conversión de grupos R⁵ en grupos R² indicados en la Tabla II.

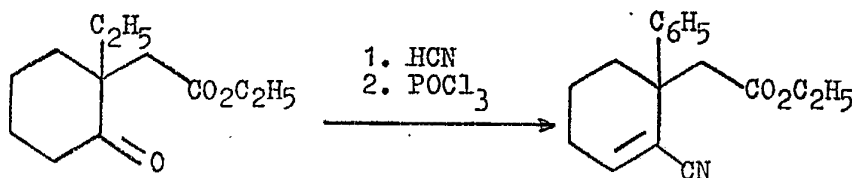
En los siguientes ejemplos ilustrativos, todas las partes se dan en peso y las temperaturas en grados centígrados salvo indicación en contrario.

EJEMPLO 1

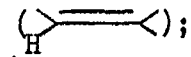
N-Alil-4a-fenil-trans-decahidroisquinoleina (R¹=CH₂CH=CH₂;

R² =  ; Ar = C₆H₅).

A. 2-Ciano-3-fenil-3-carbetoximetilciclohexeno (R⁵ =  ; R⁶ = C₂H₅; Ar¹ = C₆H₅).



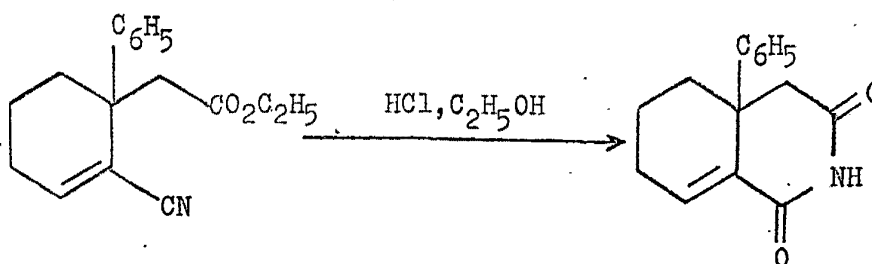
1 Se agitan a 0°C, durante la noche, 90 g (0,346 moles)
de 2-carbetoximetil-2-fenilciclohexanona (Boekelheide y co-
laboradores, supra), 200 ml de cianuro de hidrógeno y 12 go-
5 tas de una solución acuosa saturada de cianuro potásico. Des-
pués se añaden 15 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se
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 pi-
10 ridina y se añaden 100 ml de oxiclóruo de fósforo. La mez-
cla de reacción se agita bajo nitrógeno a reflujo durante
5 horas y después se deja en reposo a 25°C durante la noche.
Después se vierte cuidadosamente en una mezcla de 2 litros
de agua de hielo y 400 ml de ácido clorhídrico concentrado
15 y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con ácido
clorhídrico diluido, agua y salmuera, después se seca (sulfa-
to sódico) y se evapora. El aceite residual se destila dando
45 g de un líquido amarillo pálido, p.e. 135°C (0,20 mm),
identificado como 2-ciano-3-fenil-3-carbetoximetilciclohe-
20 xeno.

RMN (CDCl₃)⁽²⁾ : triplete a 64, 71, 78 cps, 3H (-OCH₂CH₃);
envolvente de metileno desde 70-150 cps, ca,
6H; singlete a 178 cps, 2H (-C-CH₂-CO₂-);
cuartete a 234, 242, 249, 256, 2H (-OCH₂CH₃);
25 triplete a 406, 419, 414, 1H ();
singlete a 436 cps, 5H (H aromático).

IR (neto) : 4,50 μ (C=N); 5,5 y 5,85 μ (impureza de lactona);
5,75 μ (-CO₂-).

(2) Picos registrados en cps a partir de tetrametilsilano
(TMS).
30

B. 4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina



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 calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 48 horas. Después se enfría y se concentra hasta unos 300 ml sobre un evaporador rotatorio. Al enfriar, precipita un sólido cristalino blanco que se filtra, se lava con etanol frío y se seca para dar 25 g (56 %) de 4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina, p.f. 241-243°.

Análisis para $C_{15}H_{15}NO_2$:

Calculado : C, 74,65; H, 6,26; N, 5,81

Encontrado : C, 74,67; H, 6,25; N, 5,65.

En un procedimiento análogo, se preparan diversos compuestos 1,3-diceto [fórmula (2)] a partir de los correspondientes 3-carboalcoximetil-2-cianociclohexenos [fórmula (1)] como se indica en la siguiente tabla (Tabla IV) que muestra los grupos sustituyentes Ar^1 y R^5 emparejados.




TABLA IV

Núm.	Ar^1	R^5
1	3-metoxifenilo	
2	3-metoxifenilo	

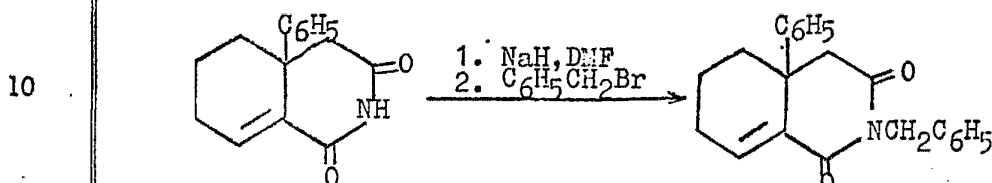
1 TABLA IV (continuación)

	<u>Núm.</u>	<u>Ar¹</u>	<u>R⁵</u>
	3	2-metoxifenilo	
5	4	2 metoxifenilo	
	5	4-metoxifenilo	
	6	4-metoxifenilo	
10	7	2,3-dimetoxifenilo	
	8	2,3-dimetoxifenilo	
15	9	3,4-dimetoxifenilo	
	10	3,4-dimetoxifenilo	
20	11	fenilo	
	12	3-metoxifenilo	
	13	2-metoxifenilo	
25	14	4-metoxifenilo	
	15	2,3-dimetoxifenilo	
30	16	3,4-dimetoxifenilo	

TABLA IV (continuación)

Núm.	Ar ¹	R ⁵
17	3-fluorfenilo	
18	4-fluorfenilo	
19	2-fluorfenilo	

C. N-Bencil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisocuinoleína



15

Se añaden 10 g (41,5 milimoles) del producto de la Parte B en 75 ml de dimetilformamida seca a 1,97 g de una suspensión al 55 % de hidruro sódico en aceite mineral (45,1 milimoles de NaH) mezclada con 50 ml de dimetilformamida, mientras la mezcla de reacción se mantiene a 70°C bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a 80-100° durante una hora y después se deja enfriar. Se añaden gota a gota 7,8 g (45,6 milimoles) de bromuro de bencilo en 25 ml de dimetilformamida. Después la mezcla se calienta a 85°C durante 2 horas, después de las cuales se deja en reposo durante la

20

noche a 25°. La mezcla de reacción se vierte en agua y se filtra el precipitado resultante. Este producto crudo se cromatografía sobre "Silicar" y se eluye con una mezcla 5:95 de éter-benceno para dar 3 g de N-bencil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisocuinoleína.

25

IR. 5,85, 6,02 μ (CO de imida); 6,15 μ (C=C); 6,25, 6,32 μ (Ar).

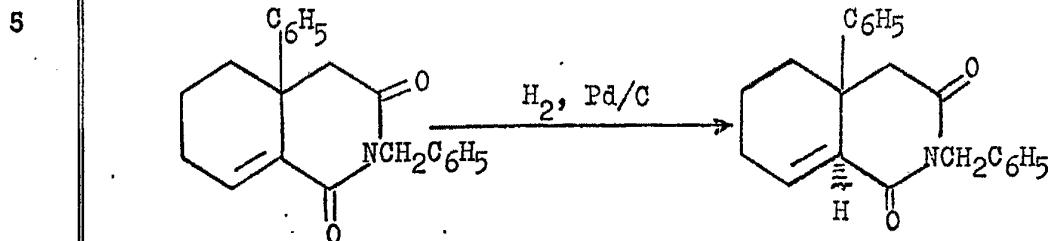
RMN: multiplete a 50-150 cps (CH_2); cuartete AB a 154, 175,

30

201, 217 cps (CH_2CO); singlete a 289 cps ($\text{NCH}_2\phi$);

1 multiplete a 400-450 cps (ArH); triplete a 440, 444,
 448 cps (C=CH).

D. N-Bencil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisquinoleína

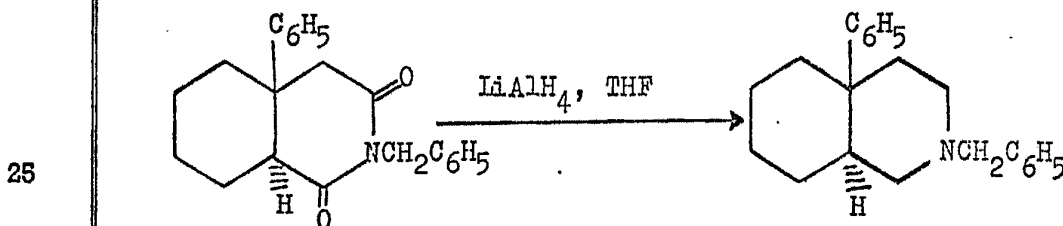


10 Se sacude bajo 40 psi (2,8 kg/cm²) de hidrógeno, du-
 rante 18 horas, una mezcla de 1,4 g (4,23 milimoles) del pro-
 ducto de la Parte C, 100 ml de etanol absoluto y 700 mg de
 paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por fil-
 tración y el disolvente se evapora del filtrado para dar
15 N-bencil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisquinoleína,
 p.f. 130-133°.

IR: 5,85, 6,0 μ (CO de imida); 6,25, 6,32 μ (Ar).

RMN (CDCl₃): Multiplete complejo desde 50 hasta 200 cps
 (CH₂); singlete a 291 cps (NCH₂); singletes a
20 424 y 427 cps (Ar-H).

E. N-Bencil-4a-fenil-trans-decahidroisquinoleína



30 Se tratan bajo nitrógeno 4,0 g (12,0 milimoles) del
 producto de la Parte D en 150 ml de tetrahydrofurano secado
 sobre sodio con 4,0 g de hidruro de litio y aluminio. La
 mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas, después se

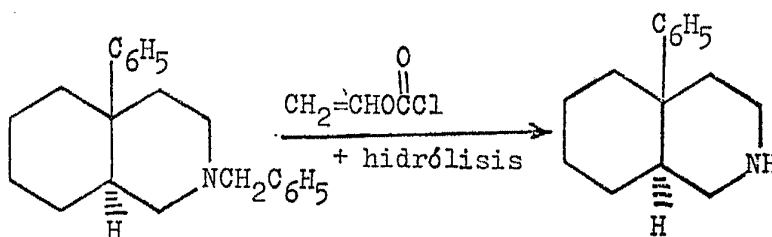
1 enfria y se apaga por adiciones sucesivas de 4,0 ml de agua,
4,0 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % y 12 ml
de agua. Se filtran las sales inorgánicas, se lavan con éter
y los filtrados combinados se secan (carbonato potásico) y
5 se evaporan para dar un aceite transparente. El aceite re-
sidual se destila evaporativamente, p.e. 160°C (0,4 mm) para
dar N-bencil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina.

RMN (CDCl₃): multiplete complejo a 60-170 cps desde TMS

(H de metileno, 15H); singlete a 206 cps (2H,

10 N-CH₂-Ø); multipletes a 422-455 cps (10H, ArH).

F. 4a-Fenil-trans-decahidroisoquinoleina



20 Se agita a 0°C durante 4 horas y después a 25° duran-
te 18 horas una solución de 2,5 g (8,2 milimoles) del produc-
to de la Parte E, 75 ml de cloruro de metileno y 2 g (18,8
milimoles) de cloroformiato de vinilo (Kung, patente estado-
unidense 2.377.085). La materia volátil se separa a vacío
(15 mm) en un evaporador rotatorio. El residuo se disuelve
en 150 ml de etanol, después se enfría a 0° y se satura con
cloruro de hidrógeno anhidro. La solución se agita a 0° du-
25 rante 4 horas y después a 25° durante 18 horas. Se separa el
disolvente a vacío (evaporador rotatorio). El residuo se di-
suelve en ácido clorhídrico 1 N y se extrae con éter. La fa-
se acuosa se alcaliniza con hidróxido potásico sólido y se
extrae con éter. Se evapora el éter y el residuo se destila
30 evaporativamente, p.e. 105° (0,05 mm) para dar 1,26 g de

1 4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina.

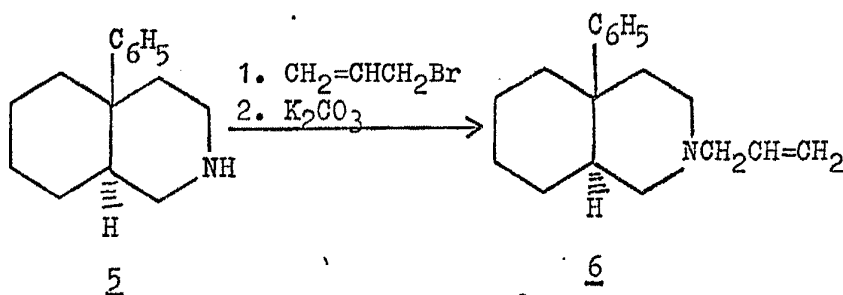
Análisis para $C_{15}H_{21}N$:

Calculado : C, 83,67; H, 9,83

Encontrado: C, 83,12; H, 10,16.

5 RMN ($CDCl_3$): multiplete complejo desde 50 cps hasta 218 cps
($-CH_2-$, NH , 16H); multiplete complejo desde
420 hasta 456 cps (5H, ArH).

G. N-Alil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina



15 Se agita bajo nitrógeno a 25° , durante 48 horas,
una mezcla de 430 mg (2 milimoles) del producto de la Par-
te F, 290 mg (2,4 milimoles) de bromuro de alilo, 165 mg
(1,2 milimoles) de carbonato potásico y 5 ml de etanol ab-
soluta. La materia volátil se separa a vacío (evaporador
rotatorio) y el residuo se diluye con hidróxido potásico
20 al 5 % y después se extrae con éter para dar 330 mg de un
aceite que se destila evaporativamente, p.e. 120° (0,15 mm)
para dar N-alil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina pura.

IR: 6,08 μ (C=C); 6,25, 6,32 μ (Ar).

25 RMN ($CDCl_3$): multiplete complejo desde 50 hasta 168 cps
(15H, $-CH_2-$); doblete a 172, 179 cps (2H,
 $N-CH_2$); multiplete complejo desde 290 hasta
370 cps.

30 En un procedimiento análogo, se preparan diversas
4a-aril-trans-decahidroisoquinoleinas N-sustituídas de fór-
mula (7) a partir de las correspondientes 4a-aril-trans-

1 decahidroisoquinoleinas de fórmula (6) como se indica en la siguiente tabla (Tabla V) que indica los grupos sustituyentes Ar^1 , R^5 y R^8 en cada producto.

5

TABLA V

Núm.	Ar^1	R^5	N-sustituyente R^8
1	Fenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	3,3-dimetilalilo
2	Fenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	Alilo
10	3-Metoxifenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	Alilo
4	3-Metoxifenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	Alilo
15	Fenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	Propargilo
6	Fenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	Metilo
7	Fenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	Fenetilo
20	Fenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	Ciclohexilmetilo
9	2,3-Dimetoxifenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	Metilo
25	Fenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	2-Furanilmetilo
11	3-Metoxifenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	2-(2-Furanil)etilo
12	Fenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	2-Tienilmetilo
30	Fenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	2-(2-Tienil)etilo

1 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 existente para uso en combinación con los 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 seleccionado sobre la base de la vía elegida de administración y de la práctica farmacéutica habitual.

15 Naturalmente, la dosis administrada variará de acuerdo con factores conocidos tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su forma y vía de administración; edad; estado de salud y peso del paciente; naturaleza y extensión de los síntomas, tipo de tratamiento simultáneo, frecuencia del tratamiento y efecto deseado. Habitualmente la dosis diaria de ingrediente activo puede ser alrededor de 0,01 a 100 mg por kilogramo de peso corporal. Normalmente una dosis de 0,1 a 50 y preferiblemente de 1 a 25 mg por kilogramo y por día, administrada en dosis fraccionadas 2 a 4 veces al día o en una forma de liberación prolongada, es eficaz para obtener los resultados deseados.

25 Las formas de dosificación (composiciones) adecuadas para la administración interna contienen alrededor de 25 a 75 mg de ingrediente activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, normalmente el ingrediente activo estará presente en una proporción de alrededor de 0,5-95 % en peso, calculado sobre el peso total de la composición.

30

1 El ingrediente activo puede ser administrado por
vía oral y en forma de dosificación sólida, como cápsulas,
tabletas y polvos o en forma de dosificación líquida como
elixires, jarabes y suspensiones; también puede ser adminis-
5 trado por vía parenteral, en formas de dosificación líquidas
estériles o por vía rectal en forma de supositorios.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente
activo y los vehículos pulverizados como lactosa, sacarosa,
manitol, almidón, derivados de celulosa, estearato magnésico,
10 ácido esteárico y similares. Pueden utilizarse ingredientes
similares para formar comprimidos. Tanto los comprimidos
como las cápsulas pueden ser manufacturados como productos
de liberación prolongada para permitir la liberación conti-
nua de la medicación durante un periodo de horas. Los com-
15 primidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una pe-
lícula para enmascarar cualquier sabor desagradable y pro-
teger el comprimido de la atmósfera o pueden estar revesti-
dos entéricamente para la desintegración selectiva en el
tracto gastrointestinal.

20 Las formas de dosificación líquidas para adminis-
tración oral pueden contener agentes colorantes y aromati-
zantes para aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, son vehículos adecuados para las solu-
25 ciones parenterales el agua, un aceite apropiado, solucio-
nes salinas, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucara-
das afines y glicoles tales como propilenglicol o polieti-
lenglicoles. Las soluciones para administración parenteral
contienen preferiblemente una sal soluble en agua del in-
30 grediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es
necesario, sustancias reguladoras del pH. Son agentes esta-

1 bilizantes adecuados los antioxidantes como bisulfito sódico,
sulfito sódico o ácido ascórbico, sólo o combinados. Tam-
bién se utilizan el ácido cítrico y sus sales y el etilen-
5 diaminotetraacetato sódico. Además, las soluciones parente-
rales pueden contener preservativos, como cloruro de benzal-
conio, metilparaben, propilparaben y clorobutanol.

Los supositorios contienen el ingrediente activo en
una base oleaginosa o soluble en agua adecuada. La clase
oleaginosa comprende la manteca de cacao y las grasas con
10 propiedades similares; la clase soluble en agua comprende
los polietilenglicoles.

Los vehículos farmacéuticos adecuados están descri-
tos en la obra Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W.
Martin, libro de texto de referencia en este campo.

15 Las formas de dosificación farmacéuticas útiles pa-
ra la administración de los compuestos de esta invención
pueden ser ilustradas como sigue:

Cápsulas

Se prepara un gran número de cápsulas unitarias
20 llenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas corrien-
tes, cada una con 50 mg de ingrediente activo en polvo,
110 mg de lactosa, 32 mg de talco y 8 mg de estearato magné-
sico.

Cápsulas

25 Se prepara una mezcla de ingrediente activo en acei-
te de soja y se inyecta mediante una bomba de desplazamien-
to positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina
blandas que contienen 50 mg del ingrediente activo. Las cáps-
30 ulas se lavan en éter de petróleo y se secan.

1

Tabletas

5

Se prepara un gran número de tabletas por procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria contenga 50 mg de ingrediente activo, 7 mg de etilcelulosa, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 7 mg de estearato magnésico, 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.

10

Inyectables

Se prepara una composición parenteral adecuada para su administración por inyección agitando 1,5 % en peso de ingrediente activo en propilenglicol al 10 % en volumen en agua. La solución se esteriliza por filtración.

15

Suspensiones

20

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.

25

Inyectables

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

30

Un procedimiento corriente para detectar y comparar la actividad analgésica de los compuestos de esta serie en

1 el que se da una buena correlación con la eficacia en seres
humanos es el ensayo normalizado de las contorsiones causa-
das por la fenilquinona, modificado por Siegmund y colabo-
radores, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957). Un com-
5 puesto de ensayo suspendido en metilcelulosa al 1 % se admi-
nistra por vía oral a unos ratones blancos hembra, mantenidos
en ayunas (17-21 horas), empleando 5-20 animales por cada
ensayo ciego doble. Se inyecta intraperitonealmente fenil-
quinona acuosa (0,01 % de fenil-p-benzoquinona) al cabo de
10 23 ó 30 minutos después, utilizando 0,25 ml por ratón. Comer-
zando a los 30 ó 37 minutos, respectivamente, después de la
administración oral del compuesto de ensayo, se observan los
ratones durante 10 minutos por si se produce un síndrome
característico de estiramiento o convulsión, que es indica-
15 tivo del dolor inducido por la fenilquinona. La dosis anal-
gésica efectiva para el 50 % de los ratones (DE₅₀) se calcu-
la por el método promedio móvil de Weil, Biometrics 8, 249
(1952). Cuando se determina por este procedimiento, la dosis
DE₅₀ oral de la N-alil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina
20 es 89 mg/kg.

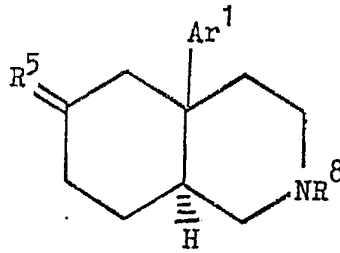
	<u>Analgésicos comunes</u>	<u>DE₅₀ (mg/kg)</u>
	Morfina.H ₂ SO ₄	1,6
	Codeína.H ₃ PO ₄	8,0
	Nalbufina.HCl	8,4
25	Pentazocina.HCl	57,0
	Aspirina	109,0

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

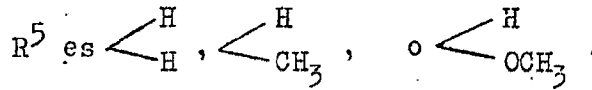
30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados trans de decahidroisoquinoleína útiles como analgésicos en mamíferos, de fórmula:



donde



R^6 es alquilo C_1-C_4 ,

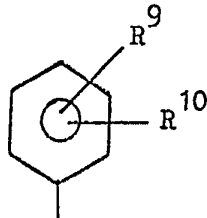
R^8 es alquilo C_1-C_6 , alquenil(C_3-C_6)metilo, alquinil(C_3-C_6)metilo, fenetilo, cicloalquilmetilo de fórmula

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_n$ donde n es un número entero de 2 a 5,



donde m = 1 o'2; y

Ar^1 es



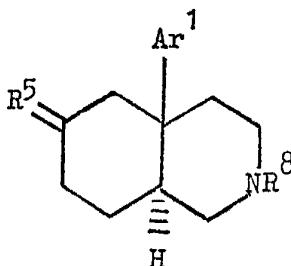
donde R^9 es H, F u OCH_3 y

R^{10} es H u OCH_3 , y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables;

cuyo procedimiento comprende las etapas consecutivas de:

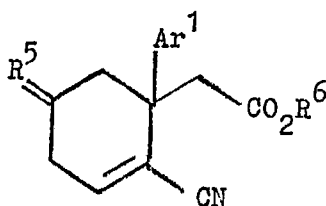
Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados trans de decahidroisoquinoleína útiles como anal-

1 gésicos en mamíferos de fórmula:

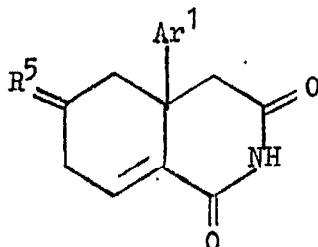


que comprende las etapas consecutivas de

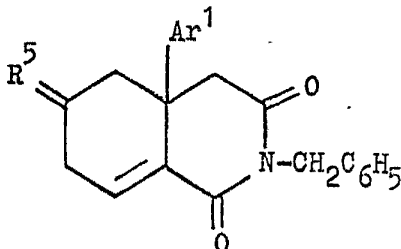
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula



15 con un alcohol anhidro de fórmula R^6OH , en presencia de HCl anhidro, bajo condiciones anhidras inertes, a una temperatura comprendida entre 50 y 120°C aproximadamente, para formar un compuesto diceto de fórmula

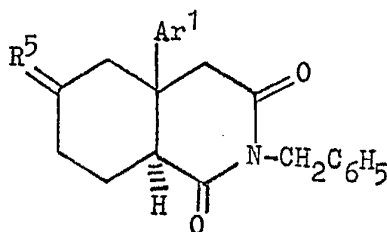


(b) calentar el producto de la etapa (b) con hidru-
ro sódico y bromuro de bencilo para formar

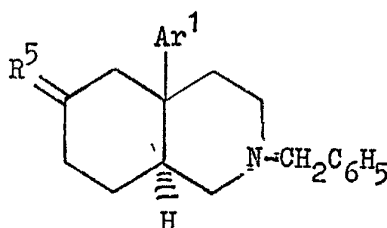


(c) poner en contacto el producto de la etapa (b)
con hidrógeno en presencia de un catalizador de reducción
para formar un compuesto trans-diceto de fórmula

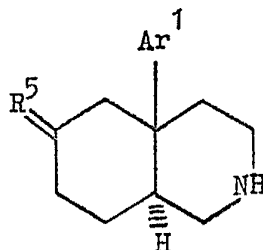
30



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

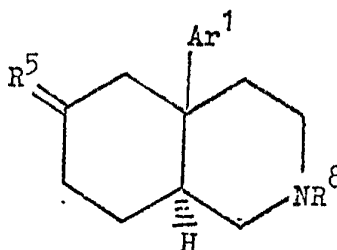


15 (e) poner en contacto el producto de la etapa (d) con un cloroformiato de hidrocarbilo o de clorohidrocarbilo a una temperatura comprendida aproximadamente entre 0 y 25°C seguido de hidrólisis para obtener un compuesto de fórmula



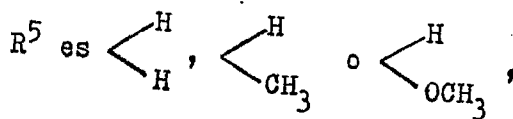
y

25 (f) poner en contacto el producto de la etapa (e) con R⁸Br o R⁸I, en condiciones básicas, para obtener el producto deseado



1

donde

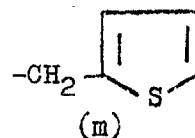
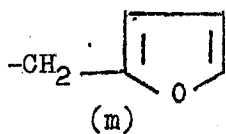


R^6 es alquilo C_1-C_4 ,

5

R^8 es alquilo C_1-C_6 , alquenal(C_3-C_6) metilo, alquini(C_3-C_6)metilo, fenetilo, cicloalquilmtilo de fórmula $-CH_2CH (CH_2)_n$ donde n es un número entero de 2 a 5,

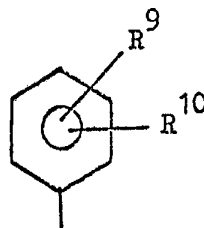
10



donde m = 1 ó 2; y

Ar^1 es

15



donde R^9 es H, F u OCH_3 y

R^{10} es H u OCH_3 , y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

20

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto obtenido es dextrógiro.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto obtenido es levógiro.

25

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto obtenido es N-3,3-dimetilalil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el clorformiato de hidrocarbilo es cloroformiato de vinilo.

6. Un procedimien o según la reivindicación 1, don

30

1 de R⁸ es alqueno C₂-C₆.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R⁸ es alqueno C₂-C₆.

5 8. 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
TRANS DE DECAHIDROISOQUINOLEINA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de treinta pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 23 septiembre 1.975
BERNARDO UNGRIA
p.p.

15

20

25