



⑩ ES ⑪ 454285 ⑫ A I
⑬
⑭
⑮
⑯
⑰
⑱
⑲
⑳
㉑
㉒
㉓
㉔
㉕
㉖
㉗
㉘
㉙
㉚
㉛
㉜
㉝
㉞
㉟
㊱
㊲
㊳
㊴
㊵
㊶
㊷
㊸
㊹
㊺
㊻
㊼
㊽
㊾
㊿

NUM.	454285
FECHA DE PRESENTACION	16 DIC. 1976

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES: ③② NUMERO 51507/75	③③ FECHA 16 de diciembre de 1.975	③④ PAIS Inglaterra
--	--------------------------------------	-----------------------

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑧ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//B61K	④⑨ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

④④ TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar derivados de 4-amino-trans-deca- hidroquinolina.
--

④⑤ SOLICITANTE (S) LABAZ

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Avenue Pierre ler de Serbie 39, F - 75008 Paris, Francia.
--

④⑥ INVENTOR (ES) Maurice PROST.

④⑦ TITULAR (ES)

④⑧ REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos heterocíclicos y, en particular, para preparar derivados de 4-amino-trans-decahidroquinolina con propiedades farmacéuticas.

5 Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de esta invención, están representados por la fórmula general:

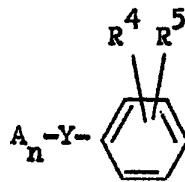


10 así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula R¹ representa un grupo alquilo o alcoxi de cadena recta o ramificada conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo dialquilamino inferior tal como dimetilamino; un grupo heterocíclico saturado tal como pirrolidino, piperidino o morfolino; un grupo fenilo opcionalmente

15 sustituido; o un grupo heterocíclico insaturado tal como furilo o piridilo; R² representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo fenilo opcionalmente sustituido; un grupo naftilo; un grupo heterocíclico insaturado tal como piridilo, tienilo, metiltienilo, furilo o pirimidilo; un grupo aralquilo tal

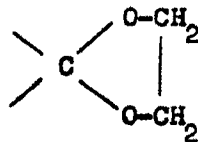
20 como bencilo, fenetilo, cinamilo o fenilpropilo; o un grupo alicíclico tal como ciclohexilo; y R³ representa un grupo furilo sustituido por alquilo inferior, tal como 2-metilfurilo; un grupo aralquilo tal como bencilo, fenetilo, cinamilo

25 o fenilpropilo; o un grupo representado por la fórmula general:



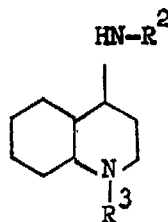
II

5 en la que A representa un grupo alquileo de cadena recta o ramificada; Y representa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo carbonilo, carbonilhidroxiimino, carbonilhidrazono o sulfóxido, o un grupo:



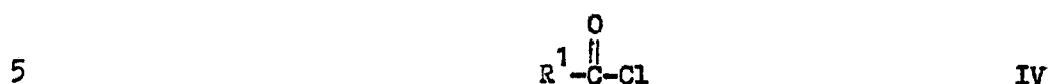
10 R⁴ y R⁵, que son iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un átomo de halógeno, por ejemplo, fluor, cloro o bromo, o un grupo metilo, metoxi o acetilo; n es 0 ó un entero de 1 a 4, con la condición de que cuando n es 0, Y representa un grupo carbonilo.

15 Según el procedimiento de la invención, los compuestos de fórmula I en la que R¹ representa un radical alquilo, alcoxi o un radical fenilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico insaturado, se pueden preparar re-
fluyendo una 1-sustituido-4-amino-trans-decahidroquinolina de fórmula general



III

en la que R^2 y R^3 se definen como anteriormente, preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo, dicloroetano, cloruro de metileno, benceno o tolueno, con un compuesto de fórmula general



en la que R^1 se define como anteriormente, opcionalmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina o piridina.

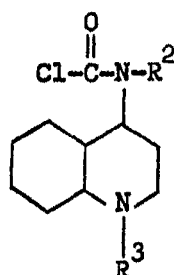
10 Según el procedimiento de la invención, los compuestos de fórmula I en la que R^1 representa un grupo alquilo, fenilo opcionalmente sustituido o heterocíclico insaturado, se pueden preparar alternativamente refluendo un compuesto de fórmula general III, preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo, dicloroetano, 15 cloruro de metileno, benceno o tolueno, con un compuesto de fórmula general:



20 en la que R^1 se define como anteriormente, opcionalmente en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico o ácido sulfúrico.

Según el procedimiento de la invención, los

5 compuestos de fórmula I en la que R¹ representa un grupo dialquilamino inferior o un grupo heterocíclico saturado, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III, preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo, tolueno, con fosgeno, opcionalmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina o piridina, para dar un compuesto de fórmula general:



VI

10 y a continuación se hace reaccionar el compuesto de fórmula VI, preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo, benceno, con una amina adecuada de fórmula general:

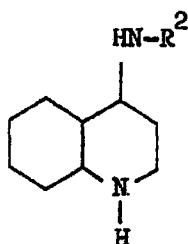


VII

en la que R¹ se define como anteriormente.

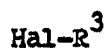
15 Los compuestos de fórmula I se pueden convertir en las correspondientes sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por tratamiento con un ácido adecuado según las técnicas ya conocidas.

20 Los compuestos de fórmula III se pueden preparar haciendo reaccionar una 4-amino-trans-decahidroquinolina de fórmula general:



VIII

en la que R² se define como anteriormente, con un compuesto halogenado de fórmula general:



IX

5 en la que Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, y R³ se define como anteriormente. Esta reacción se efectúa con preferencia en un medio líquido, que puede ser un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, dicloroetano o tetrahidrofurano, o en un medio alcohólico, por ejemplo butanol o etanol acuoso, o una cetona, por ejemplo acetona o metiletilcetona, y en presencia de un
10 aceptor de ácido, preferiblemente un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato potásico o bicarbonato sódico.

15 La reacción, que se puede acelerar mediante el empleo de pequeñas cantidades de yoduro potásico, se efectúa preferiblemente a la temperatura de reflujo del medio líquido.

20 Los compuestos de fórmula IX son ya conocidos mientras que los compuestos de fórmula VIII se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto conocido 4-oxo-trans-

decahidroquinolina, en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, eterato de trifluoroboro, cloruro de zinc o tetracloruro de titanio, preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo, 5 hexano, benceno o tolueno, y a la temperatura de reflujo del disolvente, con una amina de fórmula general:



en la que R^2 se define como anteriormente, eliminándose el agua formada por destilación azeotrópica. El derivado imino 10 que se obtiene es hidrogenado por medio de borohidruro sódico en metanol o hidruro de litio en tetrahidrofurano. Este hidrogenación se puede realizar en una amplia gama de temperaturas.

El método anterior produce compuestos de fórmula VIII en forma de una mezcla de isómeros axiales y ecuatoriales. Esta mezcla se puede separar en dos fracciones en virtud de las distintas solubilidades del hidrocloreuro de los 15 isómeros en una solución acuosa que tiene un pH de 3, o mediante cromatografía. Por consiguiente, los compuestos de fórmulas I y III se pueden obtener o bien en forma de una mezcla de sus isómeros axiales y ecuatoriales o bien en forma 20 del isómero axial o ecuatorial. Sin embargo, no ha sido posible todavía determinar si la fracción que es insoluble en agua que tiene un pH de 3 está constituida o bien por el isómero axial o ecuatorial o bien posiblemente por una mezcla de 25 los dos, y lo mismo ocurre con la fracción soluble. A la vis-

ta de ésto, el término "forma a" se utilizará de aquí en adelante para designar aquel compuesto representado por la fórmula VIII, del cual el valor Rf en el ensayo elegido de cromatografía de capa fina es más pequeño que el valor del correspondiente compuesto isomérico de fórmula VIII que será designado de aquí en adelante como "forma b". Los resultados del ensayo cromatográfico de capa fina en cuestión se ilustran en el dibujo adjunto, siendo mostrados a continuación los detalles del ensayo:

10 Soporte: Gel de sílice 60 F, 254 (producido por MERCK)
espesor: 0,25 mm.

Desarrollo y disolvente de saturación (en atmósfera de amoníaco)

Hexano: 80 ml.

2-propanol: 20 ml.

15 Técnica: ascendente 13 cm.

Depósito: 200 µg (solución clorofórmica)

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

(1) 4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)

(2) 4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma b)

20 Las mismas denominaciones "forma a" y "forma b" se utilizarán a continuación para designar los correspondientes isómeros de las sustancias de fórmulas III y I de las cuales el producto de partida es o bien "forma a" o bien "forma b" del compuesto representado por la fórmula VIII.

25 En consecuencia, el proceso anteriormente descrito para obte-

ner los derivados de fórmula I, empleando derivados de fórmula VIII como productos de partida, es igualmente aplicable a cualquiera de las formas "a" ó "b" de los derivados de fórmula VIII para la preparación de los compuestos isómeros de fórmula I.

Se ha encontrado que los compuestos obtenidos por la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y, en particular, algunos de ellos han resultado poseer una potente acción analgésica que está libre de cualquiera de los efectos del tipo morfina.

Dichas propiedades hacen que los compuestos en cuestión sean de interés particular en el tratamiento del dolor.

De este modo, se puede aliviar el dolor de un sujeto, necesitado de dicho tratamiento, por administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto adecuado de fórmula I o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los analgésicos son agentes que alivian el dolor actuando centralmente para elevar el umbral del dolor sin perturbar el conocimiento o alterar otras condiciones sensoriales.

Los agentes que se utilizan principalmente para el alivio sintomático del dolor pueden ser divididos, por conveniencias de clasificación, en dos grupos generales:

1) Analgésicos narcóticos, tal como los derivados del opio

5 Entre éstos, la morfina constituye una de las drogas más importantes y posee numerosas propiedades de utilidad, siendo la analgesia una de sus actividades principales.

Ninguna otra droga es en general tan útil a la hora de aliviar diversas categorías de fuertes dolores. Desafortunadamente, la morfina causa euforia y adicción y disminuye la respiración.

10 En el caso de que la morfina, o un compuesto relacionado, se administre durante un largo periodo de tiempo, se desarrolla una tolerancia al efecto analgésico por lo que la dosis debe ser aumentada periódicamente para obtener un alivio equivalente del dolor. Por estas razones, se afecta
15 en general que la morfina y sus derivados no deben ser utilizados para aliviar el dolor cuando puede disponerse de otros analgésicos.

20 Los compuestos analgésicos de la invención están totalmente libres de cualquier efecto del tipo morfina y su empleo puede recomendarse, por lo tanto, en un mayor número de casos que los derivados de morfina.

2) Analgésicos no narcóticos tales como, por ejemplo, los derivados salicilato

25 Estos son en general menos activos que los analgésicos narcóticos pero, por otro lado, no disminuyen la

respiración y no causan adicción o solo una adicción muy pequeña.

5 Podrá observarse que los compuestos analgésicos de la invención se comparan muy favorablemente con la mayoría de los analgésicos no narcóticos utilizados normalmente.

10 Además de lo anterior, algunos compuestos de fórmula I han resultado poseer útiles propiedades farmacológicas capaces de hacerlos de un considerable valor en el tratamiento de desórdenes del sistema cardiovascular, caracterizados por una elevada presión sanguínea.

15 Por consiguiente, se pueden tratar desórdenes patológicos de la presión arterial y, en particular, la hipertensión, en un sujeto necesitado de dicho tratamiento, mediante la administración a dicho sujeto de al menos un compuesto adecuado de fórmula I o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Existen numerosos tipos de hipertensión pero en la actualidad se desconoce un remedio universal que sea capaz de combatir estos distintos tipos de enfermedad, variando ampliamente los casos individuales en función de su respuesta a las diversas drogas.

25 Por consiguiente, existen muchos agentes antihipertensivos que se utilizan para el tratamiento de los diferentes tipos de hipertensión. Entre todos ellos, se sabe que algunos compuestos ejercen un efecto gangliopléxico, ya que

El primer ensayo fue realizado según la técnica de KOSTER (Fed. Proc. 18, 412, 1959) sobre lotes de 20 ratones que habían sido privados de alimentos durante 18 horas.

5 Cada lote de animales, a excepción de los controles, se suministra con una dosis intragástrica del compuesto a estudiar, de modo que cada lote reciba una dosis mayor que el lote anterior. Transcurridos 30 minutos desde la administración, los animales de cada lote, así como los animales
10 de control, se administran intraperitonealmente con 0,2 ml de una solución al 0,25 % de ácido acético por 10 g de peso corporal.

Durante los 20 minutos que siguen a la inyección del ácido acético, se anota el número de contorsiones características efectuadas por los animales. La ausencia de contorsiones corresponde a animales bajo la influencia de analgesia.
15

Se toma el valor AD50, es decir la dosis del compuesto bajo estudio que provoca analgesia en la mitad de los animales tratados.

20 Los resultados de este ensayo se ofrecen en la siguiente tabla:

TABLA I

Compuesto	AD50 mg/kg
A	38
B	25
C	30
D	25
E	55

Se efectúa el mismo ensayo con cinco analgésicos normalmente utilizados, obteniéndose los siguientes resultados:

5

TABLA II

Compuesto	AD50 mg/kg
Acido acetilsalicílico	150
Antipirina	120
Fenacetina	160
Glafenina	110
Pentazocina	45

El segundo ensayo fue realizado según la técnica de NILSEN (Acta Pharmacol. et toxicol. 18, 10, 1961), sobre lotes de 10 ratones.

5 Los animales se conectan a una fuente de corriente eléctrica por medio de dos electrodos insertados en el rabo.

Se determinan entonces la tensión de umbral, es decir la tensión mínima que, en el transcurso de dos shocks sucesivos, causa que los animales chillen, al menos una de cada dos veces. A continuación, el compuesto bajo estudio se administra por vía intragástrica. En diversos momentos después de la administración, se suministran cuatro shocks sucesivos a la tensión de umbral determinada, considerando que el animal es protegido en el caso de que no chillen después de cualquiera de los shocks.

10

15

Se anota el valor de la dosis del compuesto (AD50) que suprime los chillidos en la mitad de los animales tratados.

Los resultados de este ejemplo se ofrecen en la siguiente tabla:

20

TABLA III

Compuesto	AD50 mg/kg
A	110
B	30
C	70

Se lleva a cabo el mismo ensayo con tres analgésicos bien conocidos, obteniéndose los siguientes resultados:

TABLA IV

Compuesto	AD50 mg/kg
Acido acetilsalicílico	1100
Antipirina	400
Fenacetina	450

5 Se llevaron a cabo otros ensayos farmacológicos con vistas a determinar la acción analgésica del compuesto preferido de la invención, en especial:

4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (Compuesto B).

10

El primer ensayo fue efectuado según la técnica de KOSTER descrita anteriormente, pero utilizando una inyección subcutánea del producto a ensayar.

15 El compuesto B se comparó con dos analgésicos principales, obteniéndose los siguientes resultados:

TABLA V

Compuesto	AD50 mg/kg
B	2
Petidina	7
Pentazocina	5

El segundo ensayo fue realizado según la técnica de NILSEN descrita anteriormente, pero utilizando una inyección subcutánea del compuesto bajo ensayo.

5 El compuesto B fue comparado con petidina y pentazocina, dos analgésicos bien conocidos, obteniéndose los siguientes resultados:

TABLA VI

Compuesto	AD50 mg/kg
B	4
Petidina	7
Pentazocina	12

10 El tercer ensayo fue realizado según la técnica de SIEGMUND and al (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729, 1957) sobre lotes de 10 ratones macho.

Se produce un síndrome típico en los animales por inyección intraperitoneal de 0,25 ml de una solución acuosa al 0,02 % de 2-fenil-1,4-benzoquinona (fenilbenzoquinona).

15 El síndrome en cuestión se caracteriza por contracciones intermitentes del abdomen, retorcimiento y torsión del tronco y extensión de las patas traseras. Se anota el número de movimientos que ocurren en un periodo de 30 minutos a partir de 15 minutos después de la inyección de fenilbenzoquinona.
20

El compuesto a ensayar se inyecta 30 minutos antes de la fenilbenzoquinona, de tal modo que cada lote recibiera una dosis mayor que el lote anterior, recibiendo un lote de control solo la fenilbenzoquinona.

5 Se anota el valor AD50, es decir la dosis de sustancia que reduce al menos en la mitad el número de contorsiones en la mitad de los animales, en comparación con el número de contorsiones observadas en el grupo de control.

Se obtienen los siguientes resultados.

TABLA VII

10

Compuesto	AD50 mg/kg
B	7
Acido acetilsalicílico	50
Antipirina	100
Fenacetina	80
Glafenina	325

El cuarto ensayo se efectuó según la técnica de CHARLIER and al (Arch. int. Pharmacodyn. 134, 306, 1961) sobre lotes de 10 ratas.

15 Los animales se conectan a una fuente de corriente eléctrica por medio de dos electrodos, de los cuales

uno de ellos se une al rabo y el otro se mantiene en el recto.

5 Se determina entonces la tensión de umbral del dolor para cada rata pasando una corriente de dos voltios e incrementando la corriente en 1 voltio hasta que el animal da un chillido. Este ensayo de control se repite tres veces a intervalos de 15 minutos. El compuesto a estudiar se administra entonces por vía intragástrica y, a partir de la tensión de umbral ya determinada se anota, cada 10 minutos durante 10 horas, la tensión que causa que los animales chillen.

10 Los resultados son anotados de acuerdo con la escala WINTER and FLATAKER (J. Pharmacol. Exp. Therap. 98, 305, 1950) y los valores AD50 obtenidos se ofrecen en la siguiente Tabla:

TABLA VIII

15

Compuesto	AD50 mg/kg
B	30
Acido acetilsalicílico	1300
Antipirina	500
Fenacetina	750
Petidina	50

Finalmente, se lleva a cabo un ensayo según la técnica de D'AMOUR y SMITH (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74, 1941) sobre lotes de 10 ratas macho con un peso de 200 g aproximadamente.

Se sitúa un bulbo de calentamiento de 300 vatios en la punta del rabo de las ratas a tal distancia que se obtiene un crispamiento tipo del rabo (golpeo con el rabo) después de 4 a 6 segundos de irradiación.

5 Los animales, a excepción del grupo de control, son suministrados con el compuesto bajo ensayo mediante vía subcutánea y se anota el tiempo que transcurre entre el comienzo de la irradiación y la primera reacción del animal (tiempo de reacción), en comparación con el tiempo de reacción de los animales de control.

10

Los valores AD50 obtenidos se ofrecen en la siguiente tabla:

TABLA IX

Compuesto	AD50 mg/kg
B	2,5
Petidina	5,5
Pentazocina	3

15 A partir de los ensayos anteriores, se puede llegar a la conclusión de que los compuestos de la invención poseen propiedades analgésicas que son bastante superiores a las mostradas por los analgésicos ya conocidos.

2) Acción antihipertensiva

Se ha encontrado que el compuesto de fórmula I en donde R¹ representa un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada, posee una acción antihipertensiva de utilidad capaz de hacer que dichos compuestos sean de un valor considerable en el tratamiento de la hipertensión humana.

En tanto en cuanto se relaciona con el tratamiento de hipertensión, el compuesto preferido de la invención es:

4-[(N-fenil-N-carbetoxy)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (Compuesto F).

Se lleva a cabo un ensayo farmacológico con vistas a demostrar la acción antihipertensiva del compuesto F.

Este ensayo fue realizado sobre ratas macho pertenecientes a una raza que había sido especialmente producida para obtener animales con elevada presión sanguínea, según la técnica de OKAMOTO y AOKI (Jap. Circul. J. 27, 282, 1963).

Los animales empleados tenían una edad aproximada de 10 semanas y una lectura de presión sanguínea en la región de 180 mm de Hg.

Este ensayo fue dividido en dos series. En la primera serie, se administra a cada animal, por vía intragástrica, una sola dosis del compuesto bajo estudio y se mide la presión arterial del animal cada hora durante 6 horas des-

pués de la administración. En la segunda serie, el producto bajo estudio se suministra por la misma vía cada día durante 11 días consecutivos y se mide la presión arterial diariamente durante todo este periodo.

5. La cantidad de compuesto administrado varía de un animal a otro, en tanto en cuanto se relaciona con la primera serie de ensayos.

Los siguientes resultados fueron obtenidos:

TABLA X

Tipo de tratamiento	Dosis mg/kg	Caída máxima en A.P.	Momento de caída máxima en A.P.
dosis única	5	27	3 horas
	10	44	4 horas
dosis diaria (11 días)	10	29	8 días

10

A partir de estos resultados, puede llegarse a la conclusión de que el compuesto F tiene una potente acción antihipertensiva.

3) Toxicidad aguda

15

Se llevaron a cabo experimentos de toxicidad aguda sobre ratas y ratones que se mantuvieron bajo observación durante 12 días después de una sola administración.

Los siguientes resultados fueron obtenidos:

malmente en forma de una composición farmacéutica conteniendo, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéu-
5 tico para el mismo.

Convenientemente, y para su empleo clínico, la composición se preparará en forma de una unidad de dosificación adecuada para el modo deseado de administración, por ejemplo una tableta revestida o sin revestir o una cápsula de
10 gelatina dura o blanda para administración oral, una solución para inyección o un supositorio para administración rectal.

Independientemente de la forma que tenga la composición, la composición farmacéutica comprenderá normalmente al menos uno de los compuestos de fórmula I o una sal de
15 adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéutico adecuado que comprende, por ejemplo, una o más de las siguientes sustancias: leche, azúcar, almidones, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido algínico, sílice coloidal o
20 agentes sazonantes.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

25 Hidrocloruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)

a) Preparación de 4-fenilamino-trans-decahidroquinolina

5 En un matr az de 1 litro, se refluje una solución de 76,8 g (0,5 moles) de 4-oxo-trans-decahidroquinolina y 1 g de ácido p-toluenosulfónico en 350 ml de hexano y se  adan 46,3 g (0,5 moles) de anilina.

10 El reflujo se continúa hasta que el agua formada se elimina completamente por medio de un sistema Dean-Stark y se destilan 140 ml de hexano. La solución se deja enfriar y se  aden 250 ml de benceno. El medio de reacción se lava en primer lugar con agua, a continuación con una solución diluida de hidróxido sódico y por último de nuevo con agua. La solución resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y los disolventes son eliminados para dar 102,4 g de 4-fenilimino-trans-decahidroquinolina en bruto (rendimiento: 89 %).

15 En un matr az de 1 litro se disuelven los 102,4 g de la 4-fenilimino-trans-decahidroquinolina así obtenida en 190 ml de metanol conteniendo 200 mg de hidróxido sódico, manteniéndose la temperatura de la solución en unos 20 C.

20 Se  ade una solución de 20 g de borohidruro sódico en 200 ml de metanol, estabilizado por 600 mg de hidróxido sódico, tras lo cual la temperatura del medio de reacción se mantiene entre 20 y 22 C durante unas pocas horas.

25 La solución se calienta por último a 40 C durante 8 horas y se deja enfriar. El disolvente se elimina y

el residuo se recibe en 150 ml de benceno y 250 ml de agua.

La mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae-
ta con benceno. La fase orgánica se extrae entonces con
240 ml de ácido clorhídrico 4N. La mezcla se decanta y se
5 añade hidróxido sódico hasta obtener un pH de 3. Se lleva a
cabo la filtración para obtener un filtrado ácido acuoso y
un precipitado que se seca para proporcionar 43,8 g de hidro-
cloruro de 4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a).
Rendimiento: 33 %; p.f. 265-270°C.

10 Aislamiento de la forma b

El filtrado ácido acuoso se alcaliniza añadien-
do hidróxido sódico y se extrae con benceno. La mezcla re-
sultante se decanta y la fase orgánica se lava con agua, se
seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El benceno se
15 elimina y el residuo se recibe en 35 ml de éter dietílico.
La solución así formada se enfría a una temperatura entre 0
y 5°C, se filtra y se lava con éter dietílico para dar 9,2 g
de 4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma b). Rendi-
miento: 7 %; p.f. 118-120°C.

20 Siguiendo el mismo método pero utilizando los
productos de partida adecuados, se preparan los siguientes
compuestos:

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
4-(4-metilfenil)-amino-trans-	
25 decahidroquinolina	92 - 94

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	4-(4-metoxifenil)-amino- <u>trans</u> -decahidroquinolina	144 - 145
	4-bencilamino- <u>trans</u> -decahidroquinolina	sin cristalizar
5	4-(1-naftil)-amino- <u>trans</u> -decahidroquinolina	sin cristalizar
	4-ciclohexilamino- <u>trans</u> -decahidroquinolina	sin cristalizar
10	b) <u>Preparación de dihidrocloruro de 1-$\sqrt{3}$-(fluorbenzoil)-propil-4-fenil-amino-<u>trans</u>-decahidroquinolina (forma a)</u>	

15 En un matr az de 4 litros se refluje una solución de 230 g (1 mol) de 4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a) en 920 ml de n-butanol, en presencia de 100 g de bicarbonato sódico. Mientras se refluje, se añade una solución de 274 g (1,12 moles) de 3-cloro-1,1-etilendioxi-1-4-fluorfenil)-butano en 200 ml de n-butanol y se mantiene el reflujo hasta que el agua formada se elimina completamente por medio de un sistema Dean-Stark. La solución se deja enfriar a 50 C y las sales así formadas se filtran.

20 El disolvente se elimina bajo vacío de la solución y el residuo resultante se recibe en 2.500 ml de benceno. La solución resultante se extracta con una solución de 250 ml de ácido clorhídrico concentrado en 1.250 ml de agua. La mezcla obtenida se decanta y la solución clorhídrica se agita durante 3 horas, se alcaliniza y se extracta entonces con
25 benceno. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca

sobre sulfato sódico anhidro y se filtra tras lo cual el benceno se elimina. El residuo obtenido se recibe en acetato de etilo y se añade una solución de ácido clorhídrico gaseoso en 2-propanol. El precipitado formado se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca. El producto en bruto obtenido se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y metanol y se obtienen 303 g de dihidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorbenzoil)-propil-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a). Rendimiento: 64,8 %; p.f. 204-206°C.

Siguiendo el mismo método pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los compuestos indicados a continuación, mostrándose sus puntos de fusión obtenidos después de la recristalización en los disolventes indicados:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
15	Dihidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorbenzoil)-propil-4-(4-metoxifenil)-amino- <u>trans</u> -decahidroquinolina (forma a)	179 - 182 (acetato de etilo/metanol)
20	Dihidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorbenzoil)-propil-4-(4-metilfenil)-amino- <u>trans</u> -decahidroquinolina (forma a)	188 - 194 (acetato de etilo/metanol)
	Hidrocloruro de 1-(3-benzoilpropil)-4-fenilamino- <u>trans</u> -decahidroquinolina (forma a)	206 - 208 (etanol)
25	Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-metilbenzoil)-propil-4-fenilamino- <u>trans</u> -decahidroquinolina (forma a)	226 - 227 (acetato de etilo/metanol)
	hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-clorobenzoil)-propil-4-fenilamino- <u>trans</u> -decahidroquinolina (forma a)	248 - 249 (metanol/etanol)

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	Dihidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorbenzoil)-propil-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma b)	227 - 230 (acetato de etilo/metanol)
5	Dihidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorbenzoil)-propil-4-(4-metilfenil)-amino-trans-decahidroquinolina (forma b)	235 - 238 (acetato de etilo/metanol)
10	Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-bromobenzoil)-propil-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	241 - 243 (etanol/metanol)
	Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-metoxibenzoil)-propil-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	230 - 232 (etanol)
15	Hidrocloruro de 1-(4-fluorbenzoil-metil)-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	255 - 257 (2-propanol)
	Hidrocloruro de 1-benzometil-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	+ 230 (descomposición) (etanol/metanol)
20	Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(2-tenoil)-propil-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	167 - 169 (acetato de etilo/metanol)
	Hidrocloruro de 1-fenetil-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	258 - 260 (etanol)
	Oxalato ácido de 1-cinamil-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	170 - 172 (propanol)
25	Oxalato de 1-(3-fenil-propil)-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	148 - 150 (2-propanol)
	Dihidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-clorobenzoil)-propil-4-(4-metoxifenil)-amino-trans-decahidroquinolina (forma a)	224 - 226 (acetato de etilo/metanol)

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
	Hidrocloruro de 1- $\sqrt{4}$ -(4-fluorbenzoil)-butil-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	182 - 184 (metanol)
5	1-(2-fenoxi-etil)-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	165 - 167 (metanol)
	1- $\sqrt{3}$ -(4-fluor-feniltio)-propil-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	83 - 85 (heptano)
10	Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorbenzoil)-propil-4-bencilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	255 - 256 (acetato de etilo, metanol)
	Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorbenzoil)-propil-4-ciclohexilamino-trans-decahidroquinolina (forma a)	211 - 214 (acetato de etilo, metanol)
15	1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorbenzoil)-propil-4-(1-naftilamino)-trans-decahidroquinolina	sin cristalizar
	<u>c) Preparación de hidrocloreuro de 4-$\sqrt{1}$-(N-fenil-N-propionil)-amino-1-$\sqrt{3}$-(4-fluorbenzoil)-propil-trans-decahidroquinolina</u>	

20 Mientras se agita, se disuelven 394 g (1 mol) de 1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorbenzoil)-propil-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a) en 800 ml de dicloroetano en un matríz de 2 litros. La solución resultante se enfría a unos 20°C y se añade una solución de 105 ml de cloruro de propionilo en 25 105 ml de dicloroetano.

El medio de reacción se mantiene entonces a 20°C durante 1 hora, tras lo cual se calienta a 45-50°C durante 16 horas. La solución se enfría entonces a 10-15°C y se filtra el precipitado resultante de dihidrocloreuro de 1- $\sqrt{3}$ -(4-fluor-

benzoi)-propil]-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina.

El exceso de cloruro de propionilo se hidroliza con 120 ml de metanol y la solución se evapora hasta sequedad.

5 El residuo obtenido se recibe en 150 ml de acetona, se refluye y se destila el disolvente. Esta operación se repite dos veces más.

A la temperatura de reflujo del disolvente, se disuelve el residuo en 150 ml de acetona y se añade una solución de 2-propanol conteniendo una pequeña cantidad de ácido clorhídrico gaseoso. La solución resultante se deja cristalizar a temperatura ambiente y el precipitado obtenido se filtra, se lava con acetona y se seca para dar 318 g de producto en bruto. Después de la recrystalización en una mezcla de acetato de etilo/metanol (2:1 en volumen), se obtienen 263 g de hidroclo-
10 ruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoi)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a). Rendimiento: 54%; p.f. 158 - 160°C.
15

Siguiendo el mismo método pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compues-
20 tos, de los cuales se indican sus puntos de fusión obtenidos después de la recrystalización en los disolventes indicados.

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
25	Hidrocloruro de 4-[(N-fenil-N-acetil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoi)-propil]-trans-decahidroquinolina (Forma a)	168 - 170 (acetato de etilo/metanol)

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
	Hidrocioruro de 4-[(N-fenil-N-butiril)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	174 - 175 (acetato de etilo/metanol)
5	Hidrocioruro de 4-[(N-fenil-N-valeril)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	158 - 160 (acetato de etilo/metanol)
	Oxalato de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma b)	161 - 162 (acetato de etilo/acetona)
10	Hidrocioruro de 4-[(N-4-metilfenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	201 - 203 (acetato de etilo/metanol)
15	Hidrocioruro de 4-[(N-4-metoxifenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	193 - 195 (acetato de etilo/metanol)
	Hidrocioruro de 4-[(N-fenil-N-acetil)-amino]-1-(3-benzoilpropil)-trans-decahidroquinolina (forma a)	227 - 228 (acetato de etilo/metanol)
20	Hidrocioruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-(3-benzoil-propil)-trans-decahidroquinolina (forma a)	128 - 130 (acetato de etilo/metanol)
	Hidrocioruro de 4-[(N-fenil-N-acetil)-amino]-1-[3-(4-metilbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	185 - 186 (acetato de etilo/metanol)
25	Hidrocioruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-metilbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	214 - 215 (acetato de etilo/metanol)
	Hidrocioruro de 4-[(N-fenil-N-acetil)-amino]-1-[3-(4-clorobenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	193 - 194 (acetato de etilo/metanol)

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
	Hidrocloruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-clorobenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	130 - 131 (acetato de etilo/ metanol)
5	Hidrocloruro de 4-[(N-acetil-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma b)	188 - 190 (acetato de etilo/ metanol)
	Hidrocloruro de 4-[(N-benzoil-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	139 - 141 (acetato de etilo/ hexano)
10	Dihidrocloruro de 4-[(N-nicotinoil-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	211 - 213 (metiletilcetona/ hexano)
	Dihidrocloruro de 4-[(N-isonicotinoil-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	213 - 215 (metiletilcetona/ hexano)
15	Hidrocloruro de 4-[(N-2-furoil-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	230 - 231 (acetato de etilo/ metanol)
	Hidrocloruro de 4-[(N-acetil-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-bromobenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	219 - 221 (acetato de etilo/ metanol)
20	Hidrocloruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-bromobenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	143 - 145 (acetato de etilo/ metanol)
	Hidrocloruro de 4-[(N-acetil-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-metoxibenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	184 - 186 (acetato de etilo/ metanol)
25	Hidrocloruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-metoxibenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	214 - 216 (acetato de etilo/ metanol)

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
	Hidrocloruro de 4-[(N-acetil-N-fenil)-amino]-1-(4-fluorbenzoil-metil)-trans-decahidroquinolina (forma a)	236 (acetona)
5	Hidrocloruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-(4-fluorbenzoil-metil)-trans-decahidroquinolina (forma a)	225 - 227 (acetato de etilo/ metanol)
	Hidrocloruro de 4-[(N-acetil-N-fenil)-amino]-1-benzoilmetil-trans-decahidroquinolina (forma a)	233 - 235 (acetato de etilo/ metanol)
10	Hidrocloruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-benzoilmetil-trans-decahidroquinolina (forma a)	229
	Hidrocloruro de 4-[(N-acetil-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-tenoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	205 - 207 (acetato de etilo/ metanol)
15	Hidrocloruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(2-tenoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	111 - 113 (acetona)
	Hidrocloruro de 4-[(N-acetil-N-4-metoxifenil)-amino]-1-[3-(4-clorobenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	193 - 195 (acetato de etilo/ metanol)
20	Hidrocloruro de 4-[(N-4-metoxifenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-clorobenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	213 - 215 (acetona)
	Hidrocloruro de 4-[(N-acetil-N-fenil)-amino]-1-[4-(4-fluorbenzoil)-butil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	212 - 214 (acetona)
25	Hidrocloruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[4-(4-fluorbenzoil)-butil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	162 - 164 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 4-[(N-acetil-N-fenil)-amino]-1-bencil-trans-decahidroquinolina (forma a)	180 - 182 (acetato de etilo)

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	Hidrocloreuro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-bencil-trans-decahidroquinolina (forma a)	198 - 200 (acetato de etilo/ metanol)
5	Hidrocloreuro de 4-[(N-acetil-N-fenil)-amino]-1-fenetil-trans-decahidroquinolina (forma a)	232 - 234 (acetato de etilo/ metanol)
	Hidrocloreuro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-fenetil-trans-decahidroquinolina (forma a)	231 - 233 (acetato de etilo/ metanol)
10	Hidrocloreuro de 4-[(N-acetil-N-fenil)-amino]-1-(3-fenilpropil)-trans-decahidroquinolina (forma a)	196 - 198 (acetato de etilo/ metanol)
	Hidrocloreuro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-(3-fenilpropil)-trans-decahidroquinolina (forma a)	210 - 212 (acetato de etilo/ metanol)
15	4-[(N-acetil-N-fenil-amino)-1-cinnamil-trans-decahidroquinolina (forma a)	136 - 138 (heptano)
	Hidrocloreuro de 4-[(N-bencil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	147 - 149 (acetato de etilo/ éter dietílico)
20	Hidrocloreuro de 4-[(N-1-naftil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma b)	122 - 124 (acetato de etilo/ metanol)
	Hidrocloreuro de 4-[(N-ciclohexil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	154 - 156 (acetato de etilo/ metanol)
	Oxalato ácido de 4-[(N-ciclohexil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma b)	178 - 180 (acetato de etilo/ metanol)
25	Hidrocloreuro de 4-[(N-fenil-N-acetil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	158 - 160 (acetato de etilo/ metanol)
	Hidrocloreuro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-(2-fenoxi-etil)-trans-decahidroquinolina (forma a)	159 - 161 (acetato de etilo/ metanol)

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	Hidrocloruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluor-feniltio)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	120 - 122 (acetato de etilo/ metanol)
5	Hidrocloruro de 4-[(N-acetil-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluor-feniltio)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	150 - 152 (acetato de etilo/ metanol)

EJEMPLO 2

10 Hidrocloruro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)

15 Se disuelven 3,94 g (0,085 moles) de hidroclo-
ruro de 1-[(4-fluorbenzoil)-propil]-4-fenilamino-trans-deca-
hidroquinolina (forma a), preparado como en el ejemplo 1, en
20 ml de dimetilformamida y se añaden a la solución 3,5 ml
de cloruro de propionilo.

La mezcla se calienta a 60-80°C durante 4 ho-
ras y se añaden 5 ml de metanol.

20 El medio de reacción se destila a 80°C bajo
vacío hasta que se destilan 12 ml de la solución y el residuo
se vierte en hidróxido sódico diluido. El medio de reacción
se extracta con éter dietílico y la solución orgánica se lava
con agua y se trata con carbón vegetal activo. El disolvente
se elimina y el residuo se disuelve en 150 ml de acetona a la
25 temperatura de reflujo del disolvente. Se añade una solución
de 2-propanol conteniendo una pequeña cantidad de ácido clor-
hídrico gaseoso y la solución resultante se deja cristalizar
a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra, se
lava con acetona y se seca para dar 318 g de producto en bruto.

Después de la recristalización en una mezcla de acetato de etilo/metanol (2:1 en volumen), se obtienen 263 g de hidrocloreuro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a). Rendimiento: 65,1%; p.f. 158-160°C.

EJEMPLO 3

Hidrocloreuro de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)

Una solución conteniendo 6 g (0,015 moles) de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina (forma a), preparada como en el ejemplo 1, 45 ml de anhídrido propiónico y una traza de ácido p-toluenosulfónico, se calienta a 100°C durante 20 horas. Después de enfriar, se añade metanol y se sigue el mismo método descrito en el ejemplo 1(c) para dar 4,5 g de hidrocloreuro de 4-[(N-fenil)-N-propionil]-amino-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a). Rendimiento: 61,6 %; p.f. 158 - 160°C.

EJEMPLO 4

Metanosulfonato de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)

Una solución de benceno conteniendo 98 g (0,22 moles) de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a), preparada como en el ejemplo 1, se acidifica con 30 g de una solución acuosa al 69,5 % de ácido metanosulfónico conteniendo 2-propanol, hasta obtener un pH de 3,5 a 4.

La solución ácida se evapora hasta sequedad y se recibe en 600 ml de tolueno. Por destilación azeotrópica, se eliminan 100 ml de tolueno y, después de la cristalización y filtración, se obtienen 104 g de metanosulfonato de 4- $\sqrt{(N}$ -fenil-N-propionil)-amino $\sqrt{-1-\sqrt{3-(4}$ -fluorbenzoil)-propil $\sqrt{-trans-decahidroquinolina}$ (forma a). Rendimiento: 88 %; p.f. 132-134°C.

EJEMPLO 5

4- $\sqrt{(N}$ -fenil-N-propionil)-amino $\sqrt{-1-\sqrt{4-(4}$ -fluorfenil)-4-hidrazonobutil $\sqrt{-trans-decahidroquinolina}$ (forma a)

Una solución que contiene 2,5 ml de hidrato de hidrazina en 15 ml de etanol se mezcla con 3,6 g (0,008 moles) de 4- $\sqrt{(N}$ -fenil-N-propionil)-amino $\sqrt{-1-\sqrt{3-(4}$ -fluorbenzoil)-propil $\sqrt{-trans-decahidroquinolina}$ (forma a) y la mezcla se refluxa durante 3 horas. La solución se concentra y el residuo se vierte en 100 ml de agua. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca.

La sustancia se recristaliza en 2-propanol para dar 4- $\sqrt{(N}$ -fenil-N-propionil)-amino $\sqrt{-1-\sqrt{4-(4}$ -fluorfenil)-4-hidrazonobutil $\sqrt{-trans-decahidroquinolina}$ (forma a). Rendimiento: 84 %, p.f. : 155 - 156°C.

EJEMPLO 6

4- $\sqrt{(N}$ -fenil-N-propionil)-amino $\sqrt{-1-\sqrt{4-(4}$ -fluorfenil)-4-hidroxiiminobutil $\sqrt{-trans-decahidroquinolina}$ (forma a)

Se disuelven 5 g (0,011 moles) de 4- $\sqrt{(N}$ -fenil-N-propionil)-amino $\sqrt{-1-\sqrt{3-(4}$ -fluorbenzoil)-propil $\sqrt{-trans-decahidroquinolina}$, preparada como en el ejemplo 1, en 100 ml de

etanol y se añade una solución de 3,5 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en 25 ml de agua y 7 g de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se refluje durante 12 horas y se concentra bajo vacío. El residuo se vierte en agua y el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca. La recristalización en 2-propanol proporciona 2,5 g de 4-[(N-fenil-N-propionil)-amino]-1-[4-(4-fluorfenil-4-hidroxiimino-butil)-trans-decahidroquinolina (forma a)].
Rendimiento: 48 %, p.f. : aproximadamente 80°C.

10 EJEMPLO 7

Se disuelven 55 g (0,14 moles) de 1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina preparada como en el ejemplo 1, en 200 ml de dicloroetano. Mientras se agita, se añaden 16 g de cloroformiato de etilo, gota a gota, y el medio se calienta a 50-60°C, durante 16 horas. El medio de reacción se enfría a 20°C y se añade una solución de ácido clorhídrico gaseoso en 2-propanol. La agitación se continúa durante 2-3 minutos, se evapora la mezcla hasta sequedad y el residuo se recibe en acetona. El medio de reacción se enfría a 0°C durante 16 horas y el exceso de 1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-4-fenilamino-trans-decahidroquinolina se separa por filtración. El filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo orgánico se recibe en acetato de etilo.

La solución orgánica se enfría a 0°C durante 16 horas y cristaliza el hidrocloreuro de 4-[(N-carbetoxi-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidro-

quinolina (forma a) que se filtra y recristaliza en acetato de etilo/metanol. Rendimiento: 31 %; p.f. 134-136°C.

siguiendo el mismo método pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
5	Hidrocloruro de 4-[(N-carbofenoxi-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	185 - 187 (acetato de etilo)
10	Hidrocloruro de 4-[(N-carbometoxi-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	194 - 196 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 4-[(N-carbo-sec-butoxi-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	178 - 180 (acetato de etilo)
15	Hidrocloruro de 4-[(N-carbo-n-butoxi-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-1-trans-decahidroquinolina (forma a)	181 - 183 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 4-[(N-2-metoxi-carbetoxi-N-fenil)-amino]-1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans-decahidroquinolina (forma a)	159 - 161 (acetato de etilo)
20	Hidrocloruro de 4-[(N-carbetoxi-N-fenil)-amino]-1-fenetil-trans-decahidroquinolina (forma a)	191 - 193 (acetato de etilo/ metanol)

EJEMPLO 8

Se preparan cápsulas de gelatina blanda conteniendo los siguientes ingredientes, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas ya conocidas:

	<u>Ingredientes</u>	(1)	<u>Peso</u>	(2)
	Hidrocloruro de 4/(N-fenil-acetil)-amino]-1- [3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans- decahidroquinolina	25 mg.		50 mg.
5	Almidón de maíz	194,3 mg.		259,5 mg.
	Sílice coloidal	0,7 mg.		0,5 mg.
		<hr/>		<hr/>
		225 mg.		260 mg.

EJEMPLO 9

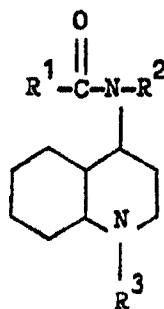
Se prepara una solución inyectable conteniendo
 10 los siguientes ingredientes, de acuerdo con las técnicas far-
 macéuticas ya conocidas:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Peso</u>
	Hidrocloruro de 4/(N-fenil-N-acetil)-amino]-1- [3-(4-fluorbenzoil)-propil]-trans- decahidroquinolina	60 mg.
15	sorbitol	187 mg.
	agua	q.s. 5 ml.

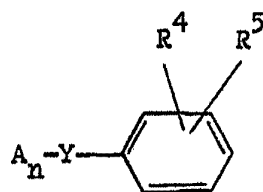
Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
 así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse
 constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
 20 ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren
 su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de 4-amino-trans-decahidroquinolina, de fórmula general:

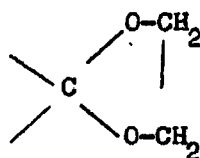


5 así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables, en cuya fórmula R^1 representa un grupo alquilo
o alcoxi de cadena recta o ramificada conteniendo de 1 a 4
átomos de carbono; un grupo dialquilamino inferior tal como
10 dimetilamino; un grupo heterocíclico saturado tal como pirro-
lidino, piperidino o morfolino; un grupo fenilo opcionalmente
sustituído; o un grupo heterocíclico insaturado tal como
furilo o piridilo; R^2 representa un grupo alquilo de cadena
recta o ramificada conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono;
un grupo fenilo opcionalmente sustituído; un grupo naftilo;
15 un grupo heterocíclico insaturado tal como piridilo, tienilo,
metiltienilo, furilo o pirimidilo; un grupo aralquilo tal
como bencilo, fenetilo, cinamilo o fenilpropilo; o un grupo
alícíclico tal como ciclohexilo; y R^3 representa un grupo
furilo sustituído por alquilo inferior, tal como 2-metilfuri-
20 lo; un grupo aralquilo tal como bencilo, fenetilo, cinamilo
o fenilpropilo; o un grupo representado por la fórmula
general:

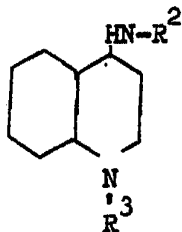


II

5 en la que A representa un grupo alquileo de cadena recta o ramificada; Y representa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo carbonilo, carbonilhidroxiimino, carbonilhidrazona o sulfóxido, o un grupo:



10 R^4 y R^5 , que son iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un átomo de halógeno, por ejemplo, fluor, cloro o bromo, o un grupo metilo, metoxi o acetilo; n es 0 ó un entero de 1 a 4, con la condición de que cuando n es 0, Y representa un grupo carbonilo; caracterizado porque cuando R^1 representa un radical alquilo, alcoxi o fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado, se refluje un compuesto de fórmula general:



15

III

en la que R^2 y R^3 se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula general:

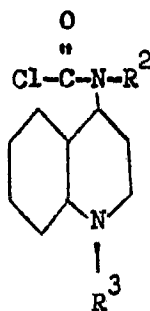


en la que R^1 se define como anteriormente.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula III se refluje en un disolvente orgánico inerte tal como dicloroetano, cloruro de metileno, benceno o tolueno.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula III se refluje en presencia de una base tal como trietilamina, trimetilamina o piridina.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R^1 representa un grupo dialquil-amino inferior o un grupo heterocíclico saturado, se hace reaccionar un compuesto de fórmula III con fosgeno para dar un compuesto de fórmula:



VI

en la que R² y R³ se definen como anteriormente, el cual se hace reaccionar entonces con una amina de fórmula general:



en la que R¹ se define como anteriormente.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto de fórmula III se hace reaccionar con fosgeno en un disolvente orgánico inerte tal como tolueno.

10 6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto de fórmula III se hace reaccionar con fosgeno en presencia de una base tal como trietilamina, trimetilamina o piridina.

7.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con la amina en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno.

15 8.- Procedimiento para preparar derivados de 4-amino-trans-decahidroquinolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 44 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 16 DIC. 1976

L A B A Z

El Director General de Patentes
y de Marcas L. Costa González

