

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		2-11-77

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
737,958	2-11-76	Estados Unidos.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE <u>CIS-4A-ARIL-OCTAHIDRO-1H-2-PIRINDINAS 2-SUSTITUIDAS.</u>

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street- Indianapolis, Indiana- ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)
Dennis Michael Zimmerman, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

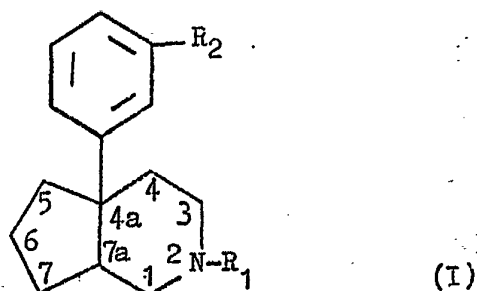
1 En los últimos años, se ha dedicado mucho esfuerzo a
la síntesis de drogas capaces de aliviar la sensación de do-
lor, es decir, analgésicos. Algunos de los analgésicos actua-
les s^on de uso limitado debido a diversos efectos secundarios
5 indeseables que frecuentemente acompañan a su empleo conti-
nuado. Estos efectos secundarios incluyen adicción y alergia.
Son ilustrativas de las nuevas drogas analgésicas que han si-
do descubiertas recientemente las decahidroisoquinolinas, es-
pecialmente las 4a-aril-trans-decahidroisoquinolinas que es-
10 tán descritas en la patente belga nº 802.557.

 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de un grupo de cis-4a-aril-octahidro-1H-2-pirin-
dinas 2-sustituídas. Estos compuestos están algo relaciona-
dos estructuralmente con los derivados de isoquinolina antes
15 mencionados; sin embargo, los compuestos de fórmula (I) dada
más adelante no se han obtenido sintéticamente antes de aho-
ra. Solamente se conocen en la bibliografía análogos de pi-
rindina sencillos no sustituidos. Por ejemplo, Volodina y
colaboradores, prepararon ciertas oxahidro-2-pirindinas, nin-
20 guna de las cuales están sustituidas en la posición 4a; Dokl,
Akad. Nauk URSS 173 (2), 342-5 (1967), véase C.A. vol. 67,
6034 (1967). Análogamente, Prochazka y colaboradores prepara-
ron una trans-octahidro-2-pirindina que carece de un 4a-sus-
tituyente, Coll. Czech. Chem. Commun., 31 (9), 3824-8 (1966),
25 véase C.A. vol. 65, 13.651 (1966).

 Esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de cis-4a-fenil- y fenil sustituido-2,3,4,4a,5,6,
7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas no conocidas ni existentes an-
teriormente e intermediarios útiles en su preparación.

30 Esta invención se refiere a un procedimiento para la

1 preparación de nuevos compuestos bicíclicos caracterizados
como octahidro-1H-2-pirindinas, también llamadas hexahidro-
1H-ciclopenta(c)pirindinas. Específicamente, la invención
proporciona un procedimiento para la preparación de cis-4a-
5 aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas 2-sustitui-
das de fórmula general:



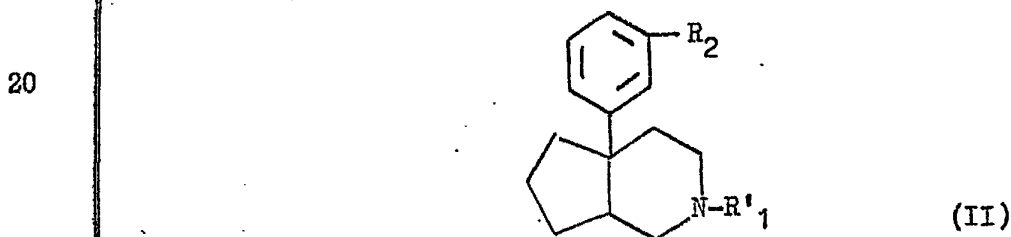
donde

R_1 es alquilo C_1-C_8 o CH_2R_3 ; donde

R_3 es alquenilo C_2-C_7 , o tetrahidrofurilo;

15 R_2 es hidrógeno, hidróxi o alcoxi C_1-C_3 ;

y sus sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéutica-
mente aceptables; cuyo procedimiento se caracteriza por ha-
cer reaccionar un compuesto de fórmula general:



25 donde R_2 es el definido anteriormente y R'_1 es hidrógeno,
con un agente alquilante

y

30 opcionalmente desesterificar cuando R_2 es alcoxi C_1-C_3 pa-
ra obtener un compuesto de fórmula (I) donde R_2 es hidróxi.

1 Un grupo preferido de compuestos son los de fórmula (I)
donde R_1 es alquilo C_1-C_8 ó CH_2R_3 y R_3 es alquenilo C_2-C_7 .
Un grupo más preferido de compuestos dentro de este último
grupo preferido son los de fórmula (I) donde R_2 es hidroxí o
5 metoxi.

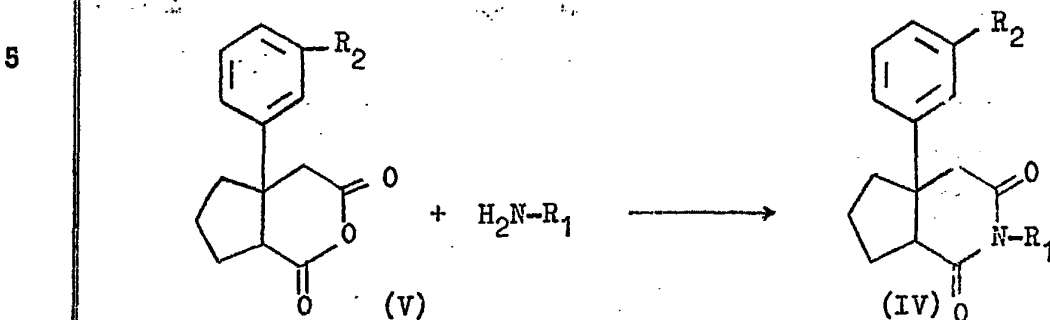
En el sentido utilizado en esta memoria y en las rei-
vindicaciones del apéndice, el término "alquilo C_1-C_8 " se
refiere a cadenas lineales y ramificadas de 8 átomos de car-
bono o menos. Son ejemplos de grupos alquilo C_1-C_8 típicos
10 los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, iso-
butilo, pentilo, 3-metilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 2-metil-
butilo, 3-etilpentilo, n-octilo, 2-metilheptilo, isoheptilo,
3-etilhexilo, 1,3,3-trimetilpentilo y grupos similares.

15 El término " CH_2R_3 , donde R_3 es alquenilo C_2-C_7 " se
refiere a grupos alquenilo lineales y ramificados de 8 áto-
mos de carbono o menos, incluidos los grupos como alilo, 3-
butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-
metil-3-pentenilo, 3-isohexenilo, 2-etil-3-butenilo, 4-hexe-
nilo, 3-metil-2-pentenilo, 3-octenilo, 2-isooctenilo, 2-iso-
20 propil-3-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 5-heptenilo, 6-oc-
tenilo, 2-metil-3-heptenilo y grupos alquenilo similares.

También está incluido dentro de la definición de R_1 en
la fórmula (I) el grupo representado por CH_2R_3 donde R_3 es
25 cicloalquilo C_3-C_6 . Estos grupos incluyen ciclopropilmetilo,
ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo. R_1
también puede representar grupos como 2-tetrahidrofurilmetilo,
3-tetrahidrofurilmetilo y 3-furilmetilo.

30 Los derivados de pirindina anteriores de fórmula (I)
se obtienen haciendo reaccionar primero una amina, específi-
camente amoniaco o una amina primaria, con un anhídrido cí-

1 clico, es decir, un 4a-aril-tetrahidro-2,6-dioxociclopenta-
(c)pirano, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción
generalizado:



10 donde R₁ y R₂ tienen los significados dados anteriormente.
La 1,3-dioxo-4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina así obtenida, que es una imida cíclica, se reduce después en los grupos 1-oxo y 3-oxo para formar un derivado de pirindina de fórmula (II). En la práctica, se prefiere utilizar 4a-aril-tetrahidro-2,6-dioxociclopenta(c)piranos donde
15 el sustituyente del grupo arilo, definido en las fórmulas anteriores por R₂, está seleccionado entre hidrógeno y grupos alcoxi C₁-C₃. Entre estos grupos alcoxi C₁-C₃ se prefiere el grupo metoxi ya que es fácilmente desmetilado en una fase
20 posterior para dar un radical hidroxilo, como se describirá más adelante. En la reacción de una amina con el anhídrido cíclico antes citado, se prefiere análogamente utilizar aminas como amoniaco, alquilaminas C₁-C₈, especialmente metilaminas y arilaminas, especialmente bencilamina. Los derivados de 2-metil- y 2-bencil-pirindina así obtenidos se convierten fácilmente en la correspondiente pirindina no sustituida en la posición 2, cuyo compuesto es fácilmente derivatizado por alquilación para producir otros compuestos 2-sustituidos de fórmula (I). Estas conversiones serán explicadas
25 más adelante.
30

1 En la preparación de las 1,3-dioxo-4a-aril-2,3,4,4a,-
2 5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas según el esquema de reac-
3 ción antes citado, típicamente se combinan en cantidades
4 aproximadamente equimoleculares el 4-aril-tetrahidro-2,6-dio-
5 xociclopenta(c)pirano y la amina, aunque si se desea puede
6 utilizarse un exceso de cualquiera de los reactivos. La reac-
7 ción puede llevarse a cabo en cualquiera de diversos disol-
8 ventos orgánicos no reactivos comúnmente utilizados, inclui-
9 dos los disolventes aromáticos como benceno, tolueno, xileno,
10 metoxibenceno y nitrobenceno así como los disolventes no aro-
11 máticos como cloroformo, diclorometano, dimetilsulfóxido, ni-
12 trometano, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida y dio-
13 xano. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura
14 elevada, por ejemplo a una temperatura comprendida entre unos
15 50 y unos 200°C, preferiblemente a una temperatura de 80 a
16 150°C aproximadamente. Como la reacción entre la amina y el
17 anhídrido cíclico para formar la correspondiente imida cíclica
18 va acompañada de la formación de agua, puede ser conve-
19 niente efectuar la reacción de manera que se retire el agua
20 de la mezcla de reacción a medida que se forma. Puede utili-
21 zarse cualquiera de las técnicas comúnmente empleadas para
22 mantener una mezcla de reacción seca, incluido el uso de ta-
23 mices moleculares o alternativamente puede emplearse un sepa-
24 rador Dean-Stark con disolventes de reacción como benceno y
25 tolueno. La reacción entre la amina y el anhídrido cíclico
26 normalmente es prácticamente completa dentro de un periodo
27 de 24 a 72 horas; sin embargo, aparentemente los tiempos de
28 reacción más largos no son perjudiciales para el producto
29 que se forma y si se desea pueden utilizarse. La imida cí-
30 clica así formada, es decir, la 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-

1 octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina, se aisla fácilmente por
separación del disolvente de reacción, por ejemplo, por eva-
poración a presión reducida y el producto puede ser purifi-
cado de nuevo por los procedimientos habituales tales como
5 una extracción con ácido y base, cristalización y cromatogra-
fía.

Las 4-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-
2-pirindinas antes mencionadas se convierten en las 4a-aril-
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas de fórmula (II)
10 por reducción del grupo 1-oxo y del grupo 3-oxo. Esta reduc-
ción puede llevarse a cabo mediante uno cualquiera de los
diversos procedimientos de reducción conocidos por los exper-
tos en este campo. Por ejemplo, el derivado de 1,3-dioxo-pi-
rindina puede hacerse reaccionar con cualquiera de los agen-
15 tes reductores a base de hidruro de metales alcalinos, in-
cluidos el hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico,
hidruro de litio y tri-t-butoxialuminio e hidruro de litio
y trimetoxialuminio. Si se desea también pueden utilizarse
agentes reductores como cinc y ácido acético e hidrogenación
20 catalítica. El procedimiento preferido para reducir una 4a-
aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina
implica el uso de hidruro de litio y aluminio como agente
reductor. Típicamente, se hace reaccionar una 4a-aril-2,3,4,
4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina, como la 4a-
25 fenil-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-
pirindina por ejemplo, con alrededor de 2 equivalentes mola-
res de hidruro de litio y aluminio en un disolvente orgánico
no reactivo. Los disolventes orgánicos no reactivos comúnmen-
te utilizados en la reacción son tetrahidrofurano, éter die-
30 tílico, dioxano, diglima y disolventes similares. La reac-

1 ción se lleva a cabo normalmente a una temperatura que osci-
la entre 20 y 100°C aproximadamente y, cuando se efectúa a
esta temperatura, rutinariamente la reacción es prácticamen-
5 te completa al cabo de unas 4 a 20 horas. Normalmente el pro-
ducto se recupera descomponiendo primero el agente reductor
que no haya reaccionado y permanezca en la mezcla de reac-
ción. Esta descomposición, en el caso de que el agente re-
ductor es por ejemplo hidruro de litio y aluminio, se reali-
za agregando a la mezcla de reacción un éster que reacciona
10 rápidamente con cualquier exceso de agente reductor. Para es-
te fin se utiliza comúnmente un éster como el acetato de
etilo. Después de la adición del éster a la mezcla de reac-
ción, se agrega a la misma típicamente una solución acuosa
de cloruro amónico para coagular cualquier sal inorgánica
15 formada en la reacción y después el producto se extrae en un
disolvente orgánico adecuado, como acetato de etilo o tetra-
hidrofurano. Después los extractos orgánicos se combinan y
concentran por evaporación del disolvente, dando así el pro-
ducto reducido, es decir una 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-
20 hidro-1H-2-pirindina de fórmula (II). Este producto se en-
cuentra típicamente en forma de aceite y es conveniente pu-
rificarlo, si se desea, por métodos como destilación y cro-
matografía o alternativamente este compuesto puede convertir
se en una sal de adición de ácido que después puede ser pu-
25 rificada por cristalización.

Los compuestos de fórmula (II) que son así fácilmente
obtenidos por reducción de los grupos 1-oxo y 3-oxo de una
4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina
de acuerdo con el procedimiento antes descrito son, entre
30 otros, los siguientes:

1 4a-fenil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina

4a-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina

5 4a-(3-etoxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina

4a-fenil-2-etil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina

4a-(3-isopropoxifenil)-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina

10 4a-fenil-2-isobutil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina

4a-(3-metoxifenil)-2-(4-etilhexil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina y

4a-(3-etoxifenil)-2-(3-clorobencil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina.

15 Como se ha indicado anteriormente, son intermediarios muy importantes para la preparación de todos los derivados de pirindina de fórmula (I) los derivados de pirindina no sustituidos en la posición 2, es decir, aquéllos donde R'₁ en la fórmula (II) es hidrógeno. Estos compuestos pueden ser fácilmente alquilados en la posición 2 para formar octahidropirindinas farmacológicamente activas de fórmula (I).

20 Por lo tanto, frecuentemente es conveniente preparar, siguiendo los procedimientos antes descritos, 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas 2-sustituídas en las que el 2-sustituyente es fácilmente eliminable para formar los correspondientes derivados de octahidropirindina no sustituidos en la posición 2 de fórmula (II). Los grupos N-metilo y N-bencilo son fácilmente escindibles para formar los correspondientes derivados de pirindina no sustituidos en la posición 2. Los derivados de 2-metilpirindina pueden reaccionar

25

30

1 con un haloformiato tal como cloroformiato de fenilo o clo-
roformiato de etilo para dar el correspondiente carbamato en
la posición 2 de la pirindina. Este carbamato se hace reac-
5 cionar después con una base acuosa como hidróxido sódico pa-
ra efectuar la escisión del radical 2-carbamato y formar así
el correspondiente derivado de pirindina no sustituida en la
posición 2. Este método de escisión de un grupo N-metilo es
el de Abel-Monen y Portoghese descrito en J. Med. Chem. 15,
208 (1972).

10 Análogamente, las 4a-aril-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-
octahidro-1H-2-pirindinas antes mencionadas se convierten
fácilmente en el correspondiente derivado de pirindina no
sustituido en la posición 2 por simple desbencilación. Esta
desbencilación puede realizarse por hidrogenación catalíti-
15 ca, utilizando por ejemplo un catalizador como paladio al
5 % en carbón. Estas reacciones de desbencilación son bas-
tante generales para la preparación de aminas secundarias y
han sido descritas con detalle por Hartung y Simonoff, Org.
Reactions, 7, 277 (1953) y por Loenard y Fuji, J. Amer. Chem.
20 Soc., 85, 3719 (1963).

Como se deduce fácilmente de la descripción anterior,
los siguientes derivados de pirindina 2-no sustituidos re-
presentativos de fórmula (II) donde R₁ es hidrógeno tam-
bién son intermediarios importantes para la preparación de
25 las pirindinas de fórmula (I):

4a-fenil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina

4a-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirin-
dina

4a-(3-etoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina

1 4a-(3-isopropoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-
pirindina.

5 Las 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas
2-no sustituidas así preparadas pueden ser alquiladas por
procedimientos normales para obtener derivados de pirindi-
na 2-sustituída farmacológicamente activos. Por ejemplo,
una 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina pue-
de ser alquilada en la posición 2 por reacción prácticamen-
te con cualquier derivado reactivo de un grupo alquilo. Es-
10 tos agentes alquilantes son compuestos de fórmula R_1-Z , don-
de R_1 es el definido anteriormente y Z es un grupo cualquie-
ra comúnmente considerado como buen grupo saliente. Los gru-
pos más corrientemente conocidos como buenos grupos salien-
tes son los halógenos, especialmente cloro, bromo, y yodo,
15 para-toluensulfonilo (tosilo), fenilsulfonilo, metanosulfo-
nilo (mesilo), para-bromofenilsulfonilo (brosilo) y azido.
Se observará que cuando nos referimos aquí a un agente al-
quilante de fórmula R_1-Z , se entiende que el radical alquilo
de dicho agente alquilante puede estar derivatizado, por
20 ejemplo con sustituyentes insaturados, sustituyentes arli-
cos y sustituyentes cicloalquílicos. El término "agente al-
quilante de fórmula R_1-Z " incluye por lo tanto compuestos
como cloruro de metilo, bromuro de etilo, tosilato de 5-me-
tilheptilo, bromuro de alilo, yoduro de 4-hexenilo, brosilato
25 de 3-etil-4-pentenilo, cloruro de ciclopropilmetilo, yo-
duro de ciclobutilmetilo, mesilato de ciclohexilmetilo, bro-
muro de 3-tetrahidrofurilmetilo, 2-furilmetilazida, cloruro
de 2-feniletilo, bromuro de 3-benzoilpropilo, 2-(3-cloro-
30 feniltio)etilazida, bromuro de fenoximetilo, bromuro de 3-is-
propilfeniltiometilo y grupos similares.

1 Así, puede hacerse reaccionar una 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,-
7,7a-octahidro-1H-2-pirindina con un agente alquilante para
formar la correspondiente 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahi-
5 dro-1H-2-pirindina 2-sustituída. Esta reacción de alquila-
ción es bastante general y puede llevarse a cabo por reac-
ción de la 4a-aril-octahidro-1H-2-pirindina apropiada con el
agente alquilante adecuado, preferiblemente en un disolvente
orgánico no reactivo. El agente alquilante se utiliza típicamente
10 en exceso, por ejemplo en un exceso alrededor de 0,5
a 2,0 molar sobre el derivado de pirindina. Los disolventes
orgánicos no reactivos comúnmente utilizados en la reacción
son éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano,
así como disolventes como benceno, diclorometano, dimetilfor-
15 mamida, dimetilsulfóxido, nitrometano y hexametilfosforo-
triamida. Es preferible incorporar una base a la reacción de
alquilación que actúa como aceptor de ácido, ya que la reac-
ción del derivado de pirindina con el agente alquilante va
generalmente acompañada de la formación de un ácido como áci-
20 do clorhídrico o ácido para-toluensulfónico que pueden actuar
combinándose con el derivado de 2-pirindina que no ha reaccio-
nado para formar una sal. Las bases normalmente utilizadas
como aceptores de ácido en esta reacción son el bicarbonato
sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, trietilamina y
25 piridina. Típicamente se emplea alrededor de una cantidad
equivalente de base; sin embargo, si se desea pueden utili-
zarse cantidades en exceso. La reacción de alquilación se
lleva a cabo normalmente a temperatura elevada, que oscila
entre unos 50 y 200°C y, a esta temperatura, la reacción nor-
30 malmente es prácticamente completa dentro de un periodo de
1 a 10 horas; sin embargo, no son perjudiciales unos tiem-

1 pos de reacción más largos y pueden utilizarse si se desea.
El producto se recupera normalmente agregando simplemente
agua a la mezcla de reacción y después extrayendo el produc-
to en un disolvente orgánico no miscible con agua como ben-
5 ceno, acetato de etilo, diclorometano, éter dietílico, cloro-
formo o disolventes similares. Separando el disolvente de
estos extractos, por ejemplo por evaporación a presión redu-
cida, se obtiene el producto 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-
hidro-1H-2-pirindina 2-sustituída, cuyo compuesto se presen-
10 ta como aceite o en forma sólida a la temperatura ambiente.
El producto así formado puede ser purificado de nuevo si se
desea por los procedimientos habituales como cromatografía,
cristalización o destilación o alternativamente esta pirin-
dina puede ser convertida en una sal de adición de ácido por
15 reacción con un ácido orgánico o inorgánico. Rutinariamente
estas sales son sólidos altamente cristalinos y son fácilmen-
te recristalizados para formar una sal sólida de gran pureza.
Si se desea, esta sal puede ser tratada después con una base
como hidróxido sódico o carbonato potásico, escindiendo así
20 la sal y formando la 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-
2-pirindina 2-sustituída purificada en forma de base libre.

Además, se observará que todavía pueden introducirse
otras modificaciones en algunas de las 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,
7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas 2-sustituídas de fórmula (I).
25 Por ejemplo, aunque puede prepararse un derivado de 4a-aril-
pirindina donde el grupo arilo es un radical 3-hidroxifenilo
partiendo de una 2-(3-hidroxifenil)-2-etoxicarbonilmetil-ci-
clohexanona y modificando este compuesto según los diversos
procedimientos descritos más arriba, puede ser preferible
30 preparar una 4a-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-

1 1H-2-pirindina 2-sustituída y después convertir el grupo 3-
metoxi de dicho sustituyente 4a-arílico en un grupo hidro-
xi. Esta conversión se consigue fácilmente haciendo reaccio-
nar un derivado de 4a-(3-metoxifenil)pirindina con ácido
5 bromhídrico en ácido acético. Esta reacción es bastante ge-
neral para la conversión de un grupo metoxifenilo en un gru-
po hidroxifenilo.

Como se ha señalado anteriormente, los derivados de 4a-
10 aril-octahidro-1H-2-pirindina 2-sustituídos de fórmula (I)
pueden reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico para
formar una sal cristalina que puede ser purificada por cris-
talización y que después puede ser convertida de nuevo en la
base libre de pirindina por tratamiento con una base adecua-
da como hidróxido sódico. Algunas de las sales de adición de
15 ácido están abarcadas en la fórmula (I). Específicamente, es-
tán incluidas aquí las sales de adición de ácido no tóxicas
y farmacéuticamente aceptables de las bases de pirindina
que se han descrito anteriormente. Estas sales de adición de
ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables se preparan
20 haciendo reaccionar una 4a-aril-octahidro-1H-2-pirindina
2-sustituída de fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgá-
nico. Los ácidos comúnmente empleados para preparar las sa-
les de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de fór-
mula (I) incluyen los haluros de hidrógeno como cloruro de
25 hidrógeno, bromuro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno así
como los ácidos sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico,
fosforoso, nitroso y ácidos similares. Los ácidos orgánicos
comúnmente empleados para preparar las sales de adición de
ácido farmacéuticamente aceptables de las pirindinas de fór-
30 mula (I) incluyen los ácidos acético, propiónico, para-to-
luensulfónico, cloroacético, maleico, tartárico, succínico,

1 oxálico, cítrico, láctico, palmítico, esteárico, benzoico
y similares. Las sales de adición de ácido farmacéuticamen-
te aceptables de fórmula (I) pueden ser preparadas conve-
5 nientemente disolviendo simplemente una 4a-aril-octahidro-
1H-2-pirindina 2-sustituída en un disolvente adecuado como
éter dietílico, acetato de etilo, acetona o etanol y agre-
gando a dicha solución una cantidad equivalente o un exceso
de un ácido adecuado. La sal así formada normalmente cris-
taliza en la solución y puede ser recuperada por filtración
10 y por consiguiente queda preparada para uso como agente far-
macológico o puede ser purificada de nuevo por recristali-
zación en los disolventes habituales como acetona y metanol.

La siguiente lista de cis-4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-
octahidro-1H-2-pirindinas 2-sustituídas es representativa
15 de los compuestos comprendidos dentro de la fórmula (I):
4a-fenil-2-(3-etilpentil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-
2-pirindina
bromuro de 4a-(3-metoxifenil)-2-(n-octil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-
octahidro-1H-2-pirindinio
20 4a-(3-hidroxifenil)-2-(2-propenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahi-
dro-1H-2-pirindina
4a-(3-propoxifenil)-2-(2,3-dimetil-4-hexenil)-2,3,4,4a,5,6,
7,7a-octahidro-1H-2-pirindina
acetato de 4a-fenil-2-(5-heptenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahi-
25 dro-1H-2-pirindinio; y
4a-(3-etoxifenil)-2-(2-tetrahidrofurilmetil)-2,3,4,4a,5,6,-
7,7a-octahidro-1H-2-pirindina.

Se observará que los compuestos de fórmula (I) presen-
tan dos centros asimétricos, a saber: la posición 4a y la
30 posición 7a. Esta invención comprende ambos isómeros separa-

1 dos y las mezclas racémicas de estos isómeros que son farma-
cológicamente útiles como drogas analgésicas agonistas o an-
tagonistas. Sin embargo, solamente se entienden por ellos
5 los isómeros cis de fórmula (I), es decir, tales que el gru-
po 4a-arilo esté orientado en el mismo lado del plano de
la molécula que el átomo 7a-hidrógeno. Por consiguiente, es
ta invención comprende los isómeros cis ópticamente activos
individuales, además de la mezcla racémica de isómeros cis,
10 farmacológicamente activos. Esta pareja racémica de cis-
octahidropirindinas puede ser separada en sus estereoisó-
meros componentes por procedimientos conocidos en este cam-
po. En el caso de que toda la actividad farmacológica útil
resida en uno de los estereoisómeros, el dl-racemato toda-
15 vía es útil ya que contiene, como parte constituyente, el
isómero farmacológicamente activo.

La preparación de las 4a-aril-octahidropirindinas de
fórmula (I) requiere materiales de partida muchos de los
cuales son hasta ahora desconocidos y no fácilmente ase-
quibles. Las pirindinas de fórmula (I) utilizan 4a-aril-
20 tetrahidro-2,6-dioxociclopenta(c)piranos como materiales de
partida. Estos materiales de partida se preparan a partir
de 2-aril-ciclohexanonas como 2-fenilciclohexanona y 2-(3-
metoxifenil)-ciclohexanona. Para la preparación de los deri-
vados de dioxociclopentapirano, la 2-arilciclohexanona se
25 alquila en la posición 2 por reacción con un haloacetato
de alquilo como cloroacetato de etilo, en presencia de una
base como hidruro sódico, formando así la correspondiente
2-aril-2-alcoxicarbonilmetilciclohexanona. Análogamente, en
la preparación de 2-aril-2-alquenil-1-aminometilciclopenta-
30 nos, primero se alquila una 2-arilciclohexanona en la po-

1 sición 2 por reacción con un haluro de alqueno, como yoduro de alilo o bromuro de 2-butenilo, en presencia de una base como hidruro sódico, para formar la correspondiente 2-aril-2-alquencilclohexanona. A continuación se formilan
5 en la posición 6 las 2-aril-2-alcoxycarbonilmetilciclohexanonas y las 2-aril-2-alquencilclohexanonas por reacción con un formiato de alquilo como formiato de etilo, en presencia de sodio o potasio metálicos. Los derivados de formilciclohexanona se hacen reaccionar a continuación con para-toluensulfonilazida efectuando así el desplazamiento del
10 grupo 6-formilo con un grupo diazo para formar, respectivamente, 2-aril-2-alcoxycarbonilmetil-6-diazociclohexanonas y 2-aril-2-alquencil-6-diazociclohexanonas. Estos derivados de diazociclohexanona son después fotolizados con una luz
15 con una longitud de onda de unos 3000 angstroms en un disolvente alcohólico como metanol para efectuar la contracción del anillo con expulsión simultánea de nitrógeno gaseoso y formar, respectivamente, 2-aril-2-alcoxycarbonilmetil-1-metoxycarbonilciclopentanos y 2-aril-2-alquencil-1-metoxycarbonilciclopentanos. Después estos compuestos son desesterificados, es decir hidrolizados, por reacción con un álcali acuoso para formar los correspondientes diácido y monoácido. Específicamente, la hidrólisis de un 2-aril-2-alcoxycarbonilmetil-1-metoxycarbonilciclopentano produce el correspondiente 2-aril-2-hidroxicarbonilmetil-1-hidroxicarbonilciclopentano. Análogamente, la hidrólisis de un 2-aril-2-alquencil-1-metoxycarbonilciclopentano produce el correspondiente 2-aril-2-alquencil-1-hidroxicarbonilciclopentano. El diácido, es decir, el 2-aril-2-hidroxicarbonilmetil-1-hidroxicarbonilciclopentano, se cicla a continuación por
20
25
30

1 reacción con un haluro de ácido tal como cloruro de acetilo
para formar el correspondiente anhídrido, un 4a-aril-tetra-
hidro-2,6-dioxociclopenta(c)pirano. Estos piranos son los
5 materiales de partida para la preparación de las pirindinas
de fórmula (I).

Algunas de las 4a-aril-octahidro-1H-2-pirindinas
2-sustituídas de fórmula (I) han encontrado utilidad en el
tratamiento del dolor y, por consiguiente, pueden ser uti-
lizadas para producir analgesia en un paciente que sufre
10 dolores y necesita tratamiento. Además, los derivados de
pirindina de fórmula (I) poseen propiedades agonistas anal-
gésicas y antagonistas analgésicas y como tales son capaces
de producir analgesia en un mamífero mientras que, al mismo
tiempo, debido a la actividad antagonista analgésica, presen-
15 ta una incidencia considerablemente menor de posibilidad de
adicción. Esta capacidad de los compuestos aquí descritos
para producir un efecto agonista analgésico así como efecto
antagonista analgésico en los mamíferos es por lo tanto res-
ponsable de la reducción de cualquier propiedad de adicción
20 de una droga particular causada por su acción analgésica
opiácea. Los compuestos son por lo tanto especialmente va-
liosos ya que producen analgesia mientras que la posibilidad
de producir dependencia física es mínima. Algunos de los com-
puestos son útiles además para combatir los efectos indesea-
bles producidos por los opiáceos como la morfina.

La actividad analgésica de los compuestos de fórmula
(I) ha sido determinada probando estos compuestos en ensa-
yos normalizados con animales, rutinariamente utilizados pa-
ra medir la acción analgésica atribuible a los compuestos
30 de ensayo. Estos ensayos incluyen las convulsiones del ratón

1 y las sacudidas de la cola de la rata.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) han presentado actividad analgésica cuando se ensayan en el ensayo habitual de las convulsiones del ratón.

5 En este procedimiento, se inducen convulsiones en el ratón por inyección intraperitoneal de ácido acético. Después se determina el grado de actividad analgésica de una droga observando la inhibición de dichas convulsiones cuando se administra la droga antes de la administración del ácido acético.

10 Cuando se administra subcutáneamente el hidrocloreuro de 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina a razón de 20 mg/kg de peso corporal a un ratón en el que se han inducido convulsiones, se observa una

15 reducción del 100 % de dichas convulsiones. Una dosis subcutánea de 10 mg/kg produce un 96 % de inhibición de las convulsiones. Análogamente, una dosis oral del compuesto antes citado produce una inhibición del 100 % de las convulsiones a una dosis de 20 mg/kg y una inhibición del 98 % a una dosis de 10 mg/kg. Además, se ha encontrado que la naloxona

20 evita totalmente la acción inhibitoria del compuesto a una dosis subcutánea de 5 mg/kg, indicando así que el compuesto es un analgésico de tipo opiáceo. Cuando se somete al ensayo de las sacudidas de la cola de la rata, el compuesto antes

25 citado produce un aumento significativo del tiempo de reacción a unos niveles de dosis de 80 mg/kg, tanto subcutánea como oralmente y produce el mismo efecto a dosis orales tan bajas como 20 mg/kg, habiéndose realizado todas las medidas al cabo de 0,5 y 2 horas después de administrada la dosis.

30

1 De forma similar se probó la 4a-(3-hidroxifenil)-2-
metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina. A una do-
sis subcutánea de 0,5 mg/kg, el compuesto producía una inhi-
bición del 75 % de las convulsiones en el animal experimen-
5 tal. Con una dosis oral de 10 mg/kg de dicho compuesto, se
observó un 98 % de inhibición de las convulsiones al cabo
de media hora de administrar la dosis. La naloxona evita
totalmente la acción inhibitoria del compuesto a una dosis
de 0,5 mg/kg por vía subcutánea. El ensayo de las sacudidas
10 de la cola de la rata revela que el compuesto produce un au-
mento significativo en el tiempo de reacción a dosis subcu-
táneas y orales de 20 mg/kg.

El bromuro de 4a-fenil-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-
15 hidro-1H-2-pirindinio, otro compuesto de fórmula (I), produ-
ce una inhibición del 70 % de las convulsiones en un grupo
de animales experimentales a una dosis de 100 mg/kg, media
hora después de administrar la dosis. A una dosis oral de
20 mg/kg, el compuesto produce una inhibición del 58 % al
20 cabo de hora y media de administrada la dosis, efecto que es
totalmente evitado en presencia de naloxona. El ensayo de la
cola de la rata indica que el compuesto produce un aumento
solamente moderado del tiempo de reacción a dosis de 80 mg/kg.

En el ensayo de las convulsiones del ratón y en el
25 ensayo de sacudidas de la cola de la rata, se obtuvieron los
siguientes valores de la DE_{50} (dosis que disminuye el número
de observaciones de convulsiones en un 50 % en comparación
con los controles) para los compuestos de fórmula (I):

1

TABLA

5

10

15

20

25

30

<u>Ejemplo nº</u>	<u>Sal</u>	<u>Convulsiones DE₅₀</u>	<u>Cola de la rata, DE₅₀</u>
7.	-	.0,4	0,2
8	HBr	1,0	0,5
9	-	20	>80
10	HBr	50	>80
11	HBr	20	-
12	HBr	20	>80
13	HBr	1,0	« 80

Las 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas 2-sustituídas de fórmula (I) son por lo tanto útiles para producir analgesia en los mamíferos, por ejemplo el hombre. Estos compuestos pueden ser administrados al mamífero por vía oral o parenteral. En general, se prefiere utilizar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del derivado de pirindina cuando la dosis se realiza por vía oral, ya que estas sales son fácilmente formuladas para administración oral cómoda. Por ejemplo, puede formularse para administración oral uno o más compuestos farmacológicamente activos de fórmula (I), en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mezclando estos compuestos con cualquiera de los diluyentes, excipientes o vehículos comúnmente utilizados. Son ejemplos de estos diluyentes y excipientes comúnmente empleados en los preparados farmacéuticos el polvo de almidón, sacarosa, celulosa, estearato magnésico, lactosa, sulfato cálcico, benzoato sódico y diluyentes similares. Estas composiciones pueden moldearse en tabletas o introducirse en cápsulas de gelatina para la administración conveniente. Si se desea,

1 Los compuestos activos de fórmula (I) pueden combinarse adic-
cionalmente con uno o más agentes distintos conocidos por
su efecto analgésico, como cafeína, acetaminofeno y propoxi-
feno.

5 Los compuestos activos de fórmula (I) pueden ser for-
mulados adicionalmente como soluciones, suspensiones y emul-
siones acuosas o no acuosas, estériles, para la administra-
ción parenteral. Los vehículos no acuosos comúnmente utili-
10 zados en estas formulaciones son el propilenglicol, aceites
vegetales como el aceite de oliva así como diversos ésteres
orgánicos como oleato de etilo. Las soluciones acuosas úti-
les para administración oral o parenteral incluyen la solu-
ción salina isotónica.

15 La dosis exacta de ingrediente activo, es decir, la
cantidad de una o más de las 4a-aril-octahidro-1H-2-pirin-
dinas 2-sustituídas farmacológicamente activas de fórmula
(I) administrada a un mamífero, por ejemplo al hombre, pue-
de variar dentro de límites relativamente amplios, siendo
necesario que las formulaciones contengan una proporción ade-
20 cuada de uno o más de los ingredientes activos de fórmula
(I) para obtener una dosis adecuada. Esta dosis adecuada de-
penderá del efecto terapéutico particular deseado, de la
vía particular de administración utilizada y de la duración
del tratamiento así como del estado preciso que ha de ser
25 tratado. Típicamente, las dosis de los compuestos activos
de fórmula (I) oscilan aproximadamente entre 0,1 y 25 mg/kg
de peso corporal del animal al día, dividida adecuadamente
para su administración 1 a 4 veces al día. Las dosis orales
preferidas oscilan en general entre 2 y 50 mg/kg aproxima-
30 mente.

1 sódica en 400 ml de benceno. La mezcla de reacción se ca-
lenta a reflujo durante 2,5 horas más y después se enfría
a 0°C en un baño de hielo. A la mezcla de reacción fría se
5 agrega de una sola vez una solución de 83,5 g de yoduro de
alilo en 100 ml de benceno. La mezcla de reacción se calien-
ta a reflujo durante media hora y después se enfría a 25°C
y se vierte sobre 400 g de hielo. Se separa la capa bencé-
nica orgánica, se lava con agua y se seca. Por evaporación
del disolvente se obtienen 50 g de 2-fenil-2-(2-propenil)-
10 ciclohexanona, p.e. 114-120°C a 0,1 torr.

EJEMPLO D

Se agita a 25°C durante 48 horas una solución de 30 g
de 2-fenil-2-(2-propenil)ciclohexanona en 600 ml de éter
dietílico conteniendo 3,4 g de sodio metálico y 11,8 g de
15 formiato de etilo. Después la mezcla de reacción se agrega
al agua y la capa orgánica se separa y se deja aparte. La
capa acuosa se acidula a pH 2,5 por adición de solución
acuosa de ácido clorhídrico. La capa acuosa ácida se extrae
con éter dietílico limpio. Se combinan los extractos eté-
20 reos, se lavan con agua, se secan y se separa el disolvente
por evaporación a presión reducida para dar el producto en
forma de aceite. El aceite así formado se destila para dar
14,6 g de 2-fenil-2-(2-propenil)-6-formilciclohexanona,
25 p.e. 125-130°C a 0,1 torr.

EJEMPLO E

Se agita a 25°C una solución de 50,0 g de 2-fenil-2-
etoxicarbonilmetil-6-formilciclohexanona en 500 ml de éter
dietílico mientras se agrega gota a gota, a lo largo de
30 minutos, una solución de 24,8 g de dietilamina en 100 ml
de éter dietílico. Después de agitar la mezcla de reacción

1 durante 2 horas a 25°C, se enfría la solución a 5°C y des-
pués se agrega gota a gota, a lo largo de 15 minutos, una
solución de 33,5 g de p-toluensulfonilazida en 50 ml de
éter dietílico. La mezcla de reacción se deja calentar a la
5 temperatura ambiente y se agita durante 5 horas más. Después
se lava la mezcla de reacción con agua y se seca. Por evapo-
ración del disolvente a presión reducida, se obtienen 43,0 g
de 2-fenil-2-etoxicarbonilmetil-6-diazociclohexanona en for-
ma de aceite. IR (neto): 2080 cm⁻¹, grupo diazo.

10 EJEMPLOS F-G

Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo E,
se convierte la 2-(3-metoxifenil)-2-etoxicarbonilmetil-6-
formilciclohexanona en 2-(3-metoxifenil)-2-etoxicarbonil-
metil-6-diazociclohexanona y la 2-fenil-2-(2-propenil)-6-
15 formilciclohexanona se convierte en 2-fenil-2-(2-propenil)-
6-diazociclohexanona.

EJEMPLO H

Se agita a 25°C una solución de 57 g de 2-fenil-2-
20 etoxicarbonilmetil-6-diazociclohexanona en 500 ml de metanol
anhidro mientras se hace pasar nitrógeno gaseoso a través de
la mezcla de reacción. La solución se fotoliza durante 40 ho-
ras con una lámpara de cuarzo a una longitud de onda de
3000 Å. Después se separa el disolvente a presión reducida
25 para dar el producto en forma de aceite crudo que se disuel-
ve en 500 ml de éter dietílico. La solución etérea se lava
con una solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua y
se seca. Por separación del disolvente a presión reducida se
obtienen 27,4 g de 2-fenil-2-etoxicarbonilmetil-1-metoxicar-
30 bonilciclopentano en forma de aceite. El aceite se purifica
por destilación, p.e. 160-190°C a 0,02 torr.

1

Análisis para $C_{17}H_{22}O_4$:

Calculado : C, 70,32; H, 7,64

Encontrado: C, 70,30; H, 7,36.

EJEMPLOS I-J.

5

Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo H, se fotoliza la 2-(3-metoxifenil)-2-etoxicarbonilmetil-6-diazociclohexanona a 3000 Å para dar 2-(3-metoxifenil)-2-etoxicarbonilmetil-1-metoxicarbonilciclopentano, p.e. 190-210°C.

10

Análisis para $C_{18}H_{24}O_5$:

Calculado : C, 67,48; H, 7,55

Encontrado: C, 67,61; H, 7,37.

De forma similar, se irradia la 2-fenil-2-(2-propenil)-6-diazociclohexanona con luz ultravioleta a 3000 Å de una lámpara de cuarzo, en presencia de metanol, para formar 2-fenil-2-(2-propenil)-1-metoxicarbonilciclopentano, p.e. 113-115°C a 0,1 torr.

15

Análisis para $C_{16}H_{20}O_2$:

Calculado : C, 78,65; H, 8,25

Encontrado: C, 78,80; H, 7,99.

20

Análisis para $C_{19}H_{25}O_5$:

Calculado : C, 68,24; H, 7,84

Encontrado: C, 68,15; H, 7,57.

EJEMPLO K

25

Una solución de 2-(3-metoxifenil)-2-etoxicarbonilmetil-1-metoxicarbonilciclopentano en 650 ml de 1,4-dioxano conteniendo 500 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 5 % se agita y se calienta a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se agregan 500 ml de agua. La mezcla de reacción

30

1 se acidula por adición de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla
acuosa ácida se extrae varias veces con volúmenes iguales
de éter dietílico. Los extractos etéreos se combinan, se
lavan con agua y se secan. Por evaporación del disolvente a
5 presión reducida se obtienen 38 g de 2-(3-metoxifenil)-2-
hidroxicarbonilmetil-1-hidroxicarbonilciclopentano en forma
de sólido cristalino, p.f. 175-180°C.

EJEMPLOS L-M

10 Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo K,
se hidroliza el 2-fenil-2-etoxicarbonilmetil-1-metoxicarbo-
nilciclopentano para formar 2-fenil-2-hidroxicarbonilmetil-
1-hidroxicarbonilciclopentano, p.f. 205-208°C.

Análisis para $C_{14}H_{16}O_4$:

Calculado : C, 67,73; H, 6,50

15 Encontrado: C, 67,70; H, 6,32.

El 2-fenil-2-(2-propenil)-1-metoxicarbonilciclopenta-
no se hidroliza por reacción con hidróxido potásico acuoso
para formar 2-fenil-2-(2-propenil)-1-hidroxicarbonilciclo-
pentano.

20 EJEMPLO N

Se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas una
solución de 25 g de 2-fenil-2-hidroxicarbonilmetil-1-hidro-
xicarbonilciclopentano en 150 ml de cloruro de acetilo. Des-
pués de enfriar la mezcla de reacción a la temperatura am-
25 biente, el exceso de disolvente se separa por evaporación a
presión reducida dando 26 g de tetrahidro-4-fenil-2,6-dioxo-
ciclopenta(c)pirano en forma de aceite. El producto se pu-
rifica por destilación, p.e. 205-207°C a 0,25 torr.

30 Análisis para $C_{14}H_{15}O_3$:

Calculado : C, 73,03; H, 6,13

1 Encontrado: C, 73,30; H, 6,37.

EJEMPLO O

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo N, el 2-(3-metoxifenil)-2-hidroxycarbonil-1-hidroxycarbonilciclopentano se deshidrata y cicla por reacción con cloruro de acetilo para dar tetrahidro-4-(3-metoxifenil)-2,6-dioxociclopenta(c)pirano, p.e. 200-220°C.

EJEMPLO P

10 A una solución agitada de 6,2 g de 2-fenil-2-(2-propenil)-1-hidroxycarbonilciclopentano en 100 ml de cloroformo se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minutos, 30 g de cloruro de tionilo. Después la mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agita durante 15 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se separa el disolvente de la misma por evaporación a presión reducida para dar 7,4 g de 2-fenil-2-(2-propenil)-1-clorocarbonilciclopentano.

EJEMPLO Q

15 Se agita a 25°C una solución de 10,7 g de bencilamina en 100 ml de tolueno mientras se agrega gota a gota, a lo largo de 1 hora, una solución de tetrahidro-4-(3-metoxifenil)-2,6-dioxociclopenta(c)pirano en 300 ml de tolueno. Una vez terminada la adición completa del derivado piránico, la mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo durante 3 días en un matraz provisto de un separador Dean-Stark para separar el agua. Después del periodo de reflujo, la mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, dando así el producto en forma de aceite crudo. El aceite se disuelve en 400 ml de solución de hidróxido sódico 1 N y la mezcla de reacción alcalina se calienta a 50°C durante 15 mi-

20

25

30

1 nutos. Después la mezcla acuosa alcalina se extrae con éter
diétilico y los extractos etéreos se combinan, se lavan con
agua, se secan y se evapora el disolvente a presión reduci-
da para dar el producto en forma de residuo sólido. Por re-
5 cristalización del sólido en éter diétilico se obtiene 4a-
(3-metoxifenil)-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-
dioxo-1H-2-pirindina, p.f. 75-77°C.

Análisis para $C_{22}H_{23}NO_3$:

Calculado : C, 75,62; H, 6,63; N, 4,01

10 Encontrado: C, 75,40; H, 6,58; N, 3,78.

EJEMPLO R

Se hace reaccionar tetrahidro-4-fenil-2,6-dioxociclo-
penta(c)pirano con bencilamina por el procedimiento del Ejem-
plo Q para formar 4a-fenil-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-
15 hidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina, p.f. 77-79°C.

Análisis para $C_{21}H_{21}NO_2$:

Calculado : C, 78,97; H, 6,63; N, 4,39

Encontrado: C, 78,73; H, 6,65; N, 4,26.

EJEMPLO S

20 Una solución de 18 g de 4a-fenil-2-bencil-2,3,4,4a,-
5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina en 200 ml de te-
trahidrofurano se agrega gota a gota, durante 90 minutos, a
una suspensión agitada de 5,8 g de hidruro de litio y alumi-
nio en 150 ml de tetrahidrofurano. Una vez completada la
25 adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante
10 horas. Mientras se mantiene la temperatura de la mezcla
de reacción por debajo de 50°C, se agregan gota a gota 50 ml
de acetato de etilo a lo largo de 15 minutos, seguido de la
adición de 100 ml de solución acuosa de cloruro amónico. Des-
30 pués se agrega tetrahidrofurano adicional a la mezcla de

1 reacción acuosa para efectuar la separación de la capa orgánica de la capa acuosa. Se decanta la capa orgánica y se concentra a presión reducida para dar el producto en forma de aceite. El aceite así preparado se disuelve en 500 ml de
5 éter dietílico. La solución etérea se lava con agua, se seca y se separa el disolvente por evaporación a presión reducida para dar 15 g de 4a-fenil-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina. M⁺/e 291 (pico principal), 213 (-77, fenilo) y 200 (-91, bencilo).

10 EJEMPLO T

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo S, se reduce la 4a-(3-metoxifenil)-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina por reacción con hidruro de litio y aluminio para dar 4a-(3-metoxifenil)-2-bencil-
15 2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina.

EJEMPLO U

Se agita una solución de 21 g de 4a-fenil-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en 172 ml de etanol mientras se añaden de una sola vez 7 g de paladio al
20 5 % en carbón. La mezcla de reacción se agita en atmósfera de hidrógeno gaseoso a $4,13 \times 10^6$ dinas/cm² y se calienta a 60°C durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se filtra y se separa el disolvente por evaporación a presión reducida para dar 13,3 g del producto en forma de aceite. El aceite se destila para dar 4a-fenil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina.

EJEMPLO V

Se hidrogena 4a-(3-metoxifenil)-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en presencia de paladio en carbón, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo U,
30

1 para formar 4a-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-
1H-2-pirindina, p.e. 145-160°C, 0,05 torr.

EJEMPLO W

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 15 horas una
solución de 8,4 g de 4a-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-
octahidro-1H-2-pirindina en 60 ml de ácido acético glacial
y 60 ml de bromuro de hidrógeno acuoso al 48 %. Después de
enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se
10 agrega la mezcla sobre 100 g de hielo y el pH de la solu-
ción acuosa resultante se ajusta a 10,2 por adición de solu-
ción acuosa concentrada de hidróxido sódico. Después la mez-
cla de reacción alcalina se extrae con 400 ml de una mezcla
de 3 partes de n-butanol y 1 parte de benceno. Se separa el
extracto, se lava varias veces con agua, se seca y se eli-
15 mina el disolvente por evaporación a presión reducida para
dar el producto en forma de sólido crudo. El sólido así
formado se cristaliza en acetato de etilo para dar 4,2 g de
4a-(3-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirin-
dina, p.f. 180-181°C.

20

Análisis para $C_{14}H_{19}NO$:

Calculado : C, 77,38; H, 8,81; N, 6,45

Encontrado: C, 77,56; H, 8,84; N, 6,24.

PRODUCTOS FINALES

EJEMPLO 1

25

30

Se agita a 25°C una solución de 2 g de 4a-fenil-2,3,-
4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en 30 ml de N,N-dime-
tilformanida conteniendo 1,23 g de bicarbonato sódico mien-
tras se añaden de una sola vez 1,23 g de bromuro de 2-prope-
nilo. La mezcla de reacción se agita y se calienta a reflu-
jo durante 4 horas. Después de enfriarla a la temperatura

1 ambiente, se filtra la mezcla de reacción y se concentra a
presión reducida hasta formar un aceite. El aceite residual
se disuelve en 300 ml de éter dietílico. La solución etérea
se lava con agua, se seca y después se separa el disolvente
5 por evaporación a presión reducida, dando así 4a-fenil-2-
(2-propenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en
forma de aceite. El aceite así formado se disuelve en 150 ml
de éter dietílico limpio y se hace pasar bromuro de hidró-
geno gaseoso a través de la solución etérea. La sal precipi-
10 tada se recoge por filtración y se recristaliza en éter di-
isopropílico e isopropanol para dar 1,3 g de bromuro de 4a-
fenil-2-(2-propenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pi-
rindinio, p.f. 185-187°C.

15

Análisis para $C_{17}H_{24}BrN$:

Calculado : C, 63,36; H, 7,51; N, 4,35

Encontrado: C, 63,63; H, 7,24; N, 4,24.

EJEMPLOS 2 y 3

20

Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 1,
se preparan los siguientes derivados de 1-alkilpirindina
por reacción de 4a-fenil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-
pirindina con un agente alquilante apropiado.

Bromuro de 4a-fenil-2-n-propil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oc-
tahidro-1H-2-pirindinio, p.f. 245-247°C.

25

Análisis para $C_{17}H_{26}BrN$:

Calculado : C, 62,96; H, 8,08; N, 4,32

Encontrado: C, 62,74; H, 8,22; N, 4,23.

Bromuro de 4a-fenil-2-n-pentil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oc-
tahidro-1H-2-pirindinio, p.f. 240-243°C.

30

Análisis para $C_{19}H_{30}BrN$:

1 Calculado : C, 64,77; H, 8,58; N, 3,98

 Encontrado: C, 65,04; H, 8,70; N, 3,87

EJEMPLO 4

5 Se agita a 20°C una solución de 3,0 g de 4a-fenil-
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en 10 ml de áci-
do fórmico al 88 % mientras se añaden gota a gota, a lo lar-
go de 15 minutos, 10 ml de formaldehído al 38 %. Después la
mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 8 horas. Des-
pués de enfriar la mezcla de reacción a 25°C, se añaden gota
10 a gota, a lo largo de 30 minutos, 100 ml de ácido clorhídri-
co 4 N. La mezcla de reacción acuosa ácida se concentra a
presión reducida para dar un residuo oleoso. Después se di-
suelve este aceite en 100 ml de agua y la solución acuosa se
basifica por adición de una solución acuosa de hidróxido só-
15 dico al 50 %. El producto precipita de la solución alcalina
acuosa y se extrae en éter dietílico. Se combinan los extrac-
tos etéreos, se lavan con agua, se secan y se evapora el di-
solvente a presión reducida para dar 4a-fenil-2-metil-
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en forma de acei-
20 te. El aceite así formado se disuelve en 150 ml de éter die-
tílico. La solución etérea se agita a 25°C mientras se agre-
ga gota a gota, a lo largo de 10 minutos, una solución de
10 ml de ácido bromhídrico al 48 % en 10 ml de etanol. El
producto precipita de la solución y se recupera por filtra-
25 ción. El precipitado sólido se recrystaliza en éter diisopro-
pílico e isopropanol para dar 2,7 g de bromuro de 4a-fenil-
2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio, p.f.
209-210°C.

30 Análisis para C₁₅H₂₂BrN:

1 Calculado : C, 60,81; H, 7,49; N, 4,73

 Encontrado: C, 60,55; H, 7,49; N, 4,57.

EJEMPLO 5

5 A una solución enfriada (0-5°C) de 3,0 g de 4a-fenil-
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en 4 ml de meta-
nol conteniendo 14 ml de agua y 2,6 g de carbonato potásico
se añaden 2,6 g de cloruro de fenilacetilo de una sola vez.
La mezcla de reacción se agita a 0-5°C durante 30 minutos
y después se calienta a 25°C, a cuya temperatura se agita
10 durante una hora más. Se concentra la mezcla de reacción a
presión reducida, dejando un residuo oleoso. El aceite se di-
suelve después en 500 ml de éter dietílico y se lava con
solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y con agua.
Después de secar la solución etérea, se evapora el disolven-
15 te a presión reducida para dar 4a-fenil-2-fenilacetil-2,3,4,
4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina formada en la reacción
de acilación anterior como aceite.

 El aceite así formado se disuelve en 25 ml de tetra-
20 hidrofurano y se agrega gota a gota, a lo largo de 30 minu-
tos, a una suspensión agitada de 3,0 g de hidruro de litio
y aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano. Una vez completada
la adición, la mezcla de reacción se agita y calienta a re-
flujo durante 4 horas. Después la mezcla de reacción se en-
fría a 30°C y se añaden 60 ml de acetato de etilo seguido de
25 la adición a la mezcla de reacción de 100 ml de una solución
acuosa saturada de tartrato amónico. La capa orgánica se
separa por decantación y la capa acuosa se extrae con éter
dietílico. Se combinan los disolventes orgánicos y se con-
centran a presión reducida para dar el producto en forma
30 de aceite crudo. El aceite se disuelve después en 400 ml de

1 éter dietílico, se lava con agua y se seca. Separando el di-
solvente por evaporación a presión reducida se obtiene 4a-
fenil-2-(2-feniletíl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pi-
5 rindina en forma de aceite. Después el aceite se disuelve
en 150 ml de éter dietílico y se agrega a una solución de
10 ml de ácido bromhídrico al 48 % en 10 ml de etanol. El hi-
drobromuro de la pirindina antes citada precipita de la solu-
ción y se recristaliza en éter di-isopropílico e isopropa-
nol para dar 2,4 g de bromuro de 4a-fenil-2-(2-feniletíl)-
10 2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio, p.f. 269-270°C.

Análisis para $C_{22}H_{28}BrN$:

Calculado : C, 68,39; H, 7,30; N, 3,63

Encontrado: C, 68,61; H, 7,57; N, 3,69.

EJEMPLO 6

15 Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 5,
la 4a-fenil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina se
acila con cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico para for-
mar 4a-fenil-2-ciclopropanocarbonil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-
hidro-1H-2-pirindina. Por reducción de la pirindina acilada
20 intermedia por reacción con hidruro de litio y aluminio se
obtiene la correspondiente 2-alkilpirindina que, cuando se
hace reaccionar con ácido bromhídrico, forma el bromuro de
4a-fenil-2-ciclopropilmetil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-
2-pirindinio, p.f. 240-241°C.

25 Análisis para $C_{18}H_{26}BrN$:

Calculado : C, 64,28; H, 7,79; N, 4,16

Encontrado: C, 64,54; H, 7,51; N, 4,13.

EJEMPLO 7

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 15 horas

1 una solución de 1,6 g de 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,-
4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en 12 ml de ácido acé-
tico conteniendo 12 ml de solución acuosa de ácido bromhí-
5 drico al 48 %. La mezcla de reacción ácida se enfría a unos
10 10°C y el pH se ajusta a 10,2 por adición de una solución
acuosa de hidróxido sódico al 50 %. El producto es insoluble
en la solución alcalina acuosa y se extrae de la misma a una
solución de 90 ml de n-butanol y 30 ml de benceno. Después
la solución orgánica se separa, se lava con agua y se seca.
10 Por evaporación del exceso de disolvente a presión reducida
se obtiene el producto desmetilado en forma de aceite que
después se cristaliza en éter dietílico y acetato de etilo
para dar 4a-(3-hidroxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-
hidro-1H-2-pirindina, p.f. 151-153°C.

15 Análisis para $C_{15}H_{21}NO$:

Calculado : C, 77,88; H, 9,15; N, 6,05

Encontrado: C, 77,60; H, 8,88; N, 5,76.

EJEMPLO 8

20 Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de
1,5 g de 4a-(3-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-
1H-2-pirindina en 15 ml de N,N-dimetilformamida que contiene
1,0 g de bicarbonato sódico y 0,95 g de bromuro de 2-tetra-
hidrofurilmetilo. Después de enfriar la mezcla de reacción
25 a unos 25°C, se extrae varias veces con éter dietílico. Los
extractos etéreos se combinan, se lavan con agua y se secan.
Separando el disolvente por evaporación a presión reducida
se obtiene la 4a-(3-hidroxifenil)-2-(2-tetrahidrofurilmetil)-
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en forma de acei-
te. El aceite así formado se disuelve en éter dietílico y se
30 agrega a una solución de bromuro de hidrógeno gaseoso en

1 éter dietílico. El producto cristaliza de la solución y se
recoge por filtración para dar 1,0 g de bromuro de 4a-(3-
hidroxifenil)-2-(2-tetrahidrofurilmetil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-
octahidro-1H-2-pirindinio, p.f. 190-192°C.

5 Análisis para $C_{19}H_{28}NO_2Br$:

Calculado : C, 59,69; H, 7,38; N, 3,66

Encontrado: C, 59,89; H, 7,40; N, 3,78.

EJEMPLOS 9-11

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8,
se hace reaccionar 4a-(3-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-
octahidro-1H-2-pirindina con yoduro de alilo en presencia de
bicarbonato sódico para formar 4a-(3-hidroxifenil)-2-(2-pro-
penil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina, p.f. 106-
108°C.

15 Análisis para $C_{17}H_{23}NO$:

Calculado : C, 79,33; H, 9,01; N, 5,44

Encontrado: C, 79,29; H, 8,92; N, 5,44.

20 Análogamente, se hace reaccionar la 4a-(3-metoxife-
nil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina del Ejemplo
5 con 1-yodopropano en presencia de bicarbonato sódico para
formar 4a-(3-metoxifenil)-2-n-propil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-
hidro-1H-2-pirindina que después se convierte en el hidrobro-
muro por reacción con bromuro de hidrógeno gaseoso en éter
dietílico, p.f. 197-199°C.

25 Análisis para $C_{18}H_{28}NOBr$:

Calculado : C, 61,02; H, 7,97; N, 3,95

Encontrado: C, 60,65; H, 7,52; N, 4,07.

30 Análogamente, se hace reaccionar la 4a-(3-metoxifenil)-
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina con 1-bromopenta-
no en presencia de bicarbonato sódico para formar 4a-(3-meto-

1 xifenil)-2-n-pentil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirin-
dina. Este compuesto se trata con bromuro de hidrógeno gaseo-
so en éter dietílico para dar bromuro de 4a-(3-metoxifenil)-
2-n-pentil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio en
5 forma de sólido cristalino, p.f. 179-181°C.

Análisis para $C_{20}H_{32}NOBr$:

Calculado : C, 62,82; H, 8,44; N, 4,18

Encontrado: C, 62,87; H, 7,98; N, 4,02.

EJEMPLO 12

10 Se agita y se calienta a reflujo durante 12 horas una
solución de 2,0 g de 4a-(3-metoxifenil)-2-n-propil-2,3,4,4a,
5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina, preparada como se ha des-
crito en el Ejemplo 10, disueltos en 20 ml de ácido acético
glacial y 20 ml de solución acuosa de ácido bromhídrico al
15 48 %. Después la mezcla de reacción se enfría y se vierte
sobre 100 g de hielo y la solución acuosa resultante se al-
caliniza por adición de hidróxido sódico acuoso hasta pH
10,2. La mezcla acuosa alcalina se extrae con 200 ml de una
mezcla de 3 partes de n-butanol y 1 parte de benceno. Los
20 extractos se combinan, se lavan con agua y se secan. Separar-
do el disolvente por evaporación a presión reducida se ob-
tienen 1,3 g de 4a-(3-hidroxifenil)-2-n-propil-2,3,4,4a,5,
6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en forma de aceite. El acei-
te se disuelve en éter dietílico y se agrega a una solución
25 de bromuro de hidrógeno gaseoso en éter dietílico. Crista-
liza el hidrobromuro del compuesto antes citado y se recu-
pera por filtración para dar 1,1 g de bromuro de 4a-(3-hi-
droxifenil)-2-n-propil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-
30 pirindinio, p.f. 235-236°C.

1 Análisis para $C_{15}H_{26}NOBr$:

Calculado : C, 60,00; H, 7,70; N, 4,12

Encontrado: C; 59,98; H, 7,50; N, 3,98.

EJEMPLO 13

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12,
se hace reaccionar la 4-(3-metoxifenil)-2-n-pentil-2,3,4,4a,
10 5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina con ácido bromhídrico
acuoso en ácido acético glacial para formar 4a-(3-hidroxi-
fenil)-2-n-pentil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindi-
na que después se convierte en la correspondiente sal de
bromuro de hidrógeno, p.f. 171-173°C.

Análisis para $C_{20}H_{30}NOBr$:

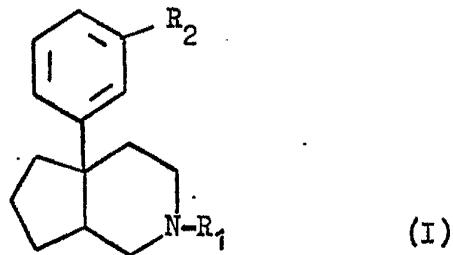
Calculado : C, 61,95; H, 8,21; N, 3,80

Encontrado: C, 61,65; H, 7,93; N, 3,54.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de cis-4A-
20 aril-octahidro-1H-2-pirindinas 2-sustituídas de fórmula ge-
neral:



25 donde

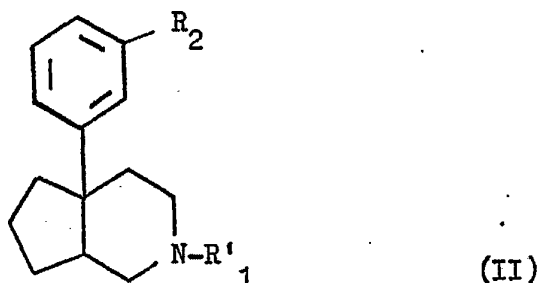
R_1 es alquilo C_1-C_8 ó CH_2R_3 ; donde

R_3 es alquenilo C_2-C_7 o tetrahidrofurilo;

R_2 es hidrógeno, hidroxí o alcoxi C_1-C_3 ;

30 y sus sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéutica-
mente aceptables; cuyo procedimiento se caracteriza por

1 hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



10 donde R_2 es el definido anteriormente y R'_1 es hidrógeno, con un agente alquilante y opcionalmente deseterificar cuando R_2 es alcoxi C_1-C_3 para obtener un compuesto de fórmula (I) donde R_2 es hidroxilo.

15 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de 4a-(3-hidroxifenil)-2-(2-tetrahydrofurilmetil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por alquilar la 4a-(3-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina con bromuro de 2-tetrahydrofurilmetilo.

20 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de 4a-(3-hidroxifenil)-2-(2-propenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por alquilar la 4a-(3-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina con yoduro de alilo.

25 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de 4a-(3-metoxifenil)-2-n-propil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por alquilar la 4a-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina con 1-yodopropano.

30 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de 4a-(3-metoxifenil)-2-n-pentil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por al-

1 quilar la 4a-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-
2-pirindina con 1-bromopentano.

5 6. Un procedimiento según la Reivindicación 4,
para la preparación de 4a-(3-hidroxifenil)-2-n-propil-2,3,4,
4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por
deseterificar la 4a-(3-metoxifenil)-2-n-propil-2,3,4,4a,5,6,
7,7a-octahidro-1H-2-pirindina con ácido bromhídrico acuoso
en ácido acético glacial.

10 7. Un procedimiento según la Reivindicación 5, pa-
ra la preparación de 4a-(3-hidroxifenil)-2-n-pentil-2,3,4,4a,
5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por des-
eterificar la 4a-(3-metoxifenil)-2-n-pentil-2,3,4,4a,5,6,7,
7a-octahidro-1H-2-pirindina con ácido bromhídrico acuoso en
ácido acético glacial.

15 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, pa-
ra la preparación de 4a-(3-hidroxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,-
5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por al-
quilar la 4a-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-
2-pirindina con yoduro de metilo, seguido de deseterifica-
20 ción con ácido bromhídrico acuoso y ácido acético glacial.

25 9. 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 CIS-4A-ARIL-OCTA
HIDRO-1H-2-PIRINDINAS 2-SUSTITUIDAS.

30



1

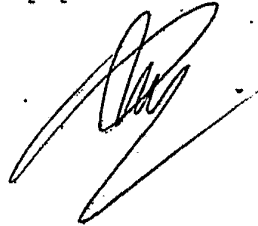
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y dos páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 2 de Noviembre de 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30