



18 ES	11 AUM. 463784	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION	
		2-11-77

PATENTE DE INVENCION

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

50 TITULO DE LA INVENCION  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO CIS"

71 SOLICITANTE (ES)  
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana - Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)  
Dennis Michael Zimmerman, de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la firma solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

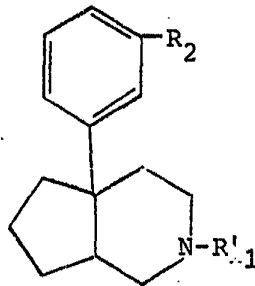
1           En los últimos años, se ha dedicado mucho esfuerzo a  
la síntesis de drogas capaces de aliviar la sensación de do-  
lor, es decir, analgésicos. Algunos de los analgésicos actua-  
les son de uso limitado debido a diversos efectos secundarios  
5           indeseables que frecuentemente 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,  
especialmente las 4a-aril-trans-decahidroisoquinolinas que  
10           están descritas en la patente belga n° 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 pirin-  
dina sencillos no sustituidos. Por ejemplo, Volodina y cola-  
boradores, prepararon ciertas octahidro-2-pirindinas, ninguna  
20           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 prepararon  
una trans-octahidro-2-pirindina que carece de un 4a-sustitu-  
yente, Coll. Czech. Chem. Commun., 31 (9), 3824-8 (1966), véa-  
25           se C.A. vol. 65, 13651 (1966).

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

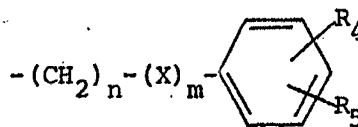
30           Esta invención se refiere a un procedimiento para la

1 preparación de nuevos compuestos bicíclicos caracterizados  
como octahidro-1H-2-pirindinas y también denominados hexahi-  
dro-1H-ciclopenta[c]pirindinas. Específicamente, la invención  
proporciona un procedimiento para la preparación de un com-  
5 puesto cis de fórmula general:



(II)

donde R'<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o



donde

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
o halógeno;

n es 0, 1, 2 o 3;

20 m es 0 o 1, con la excepción de que cuando m es 0, n es  
distinto de 0;

X es CO, CHOH, CH=CH, S u O, a excepción de que cuando  
n es 0, X es distinto de S u O y:

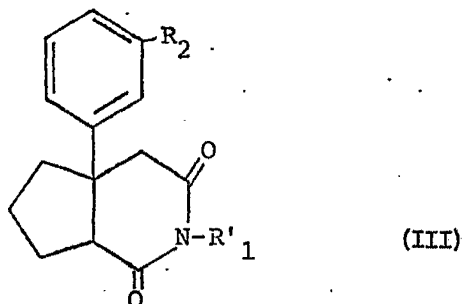
25 R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxí o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y sus sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamen-  
te aceptables; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer  
reaccionar un compuesto de fórmula general:

30

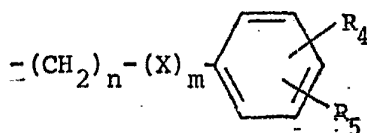
1

5



donde  $R'_1$  y  $R_2$  son los definidos anteriormente, con un agente reductor, opcionalmente escindir los compuestos de fórmula (II) donde  $R'_1$  es alquilo  $C_1-C_8$  o

10



para obtener los compuestos de fórmula (II) donde  $R'_1$  es hidrógeno y opcionalmente desesterificar los compuestos de fórmula (II) donde  $R_2$  es alcoxi  $C_1-C_3$  para obtener los compuestos de fórmula (II) donde  $R_2$  es hidroxí.

15

Un grupo preferido de compuestos son los de fórmula (II) donde  $R'_1$  es alquilo  $C_1-C_8$ . Un grupo más preferido de compuestos dentro de este último grupo preferido son los de fórmula (II) donde  $R_2$  es hidroxí o metoxí. Un grupo especialmente preferido de compuestos son los de fórmula (II) donde  $R'_1$  es hidrógeno.

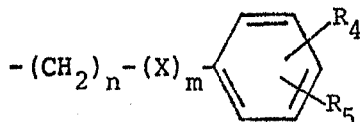
20

En el sentido utilizado en esta memoria y en las reivindicaciones, el término "alquilo  $C_1-C_8$ " se refiere a cadenas lineales y ramificadas de 8 átomos de carbono o menos. Son ejemplos de grupos alquilo  $C_1-C_8$  típicos los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, pentilo, 3-metilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 2-metilbutilo, 3-etilpentilo, n-octilo, 2-metilheptilo, isohexilo, 3-etilhexilo, 1,3,3-trimetilpentilo y grupos relacionados.

25

30

1 En la fórmula (II), R'<sub>1</sub> también puede ser un grupo  
de fórmula



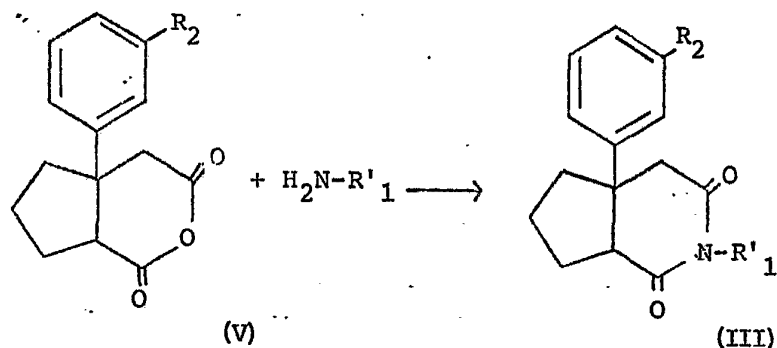
10 donde n es 0, 1, 2 o 3; m es 0 o 1 con la excepción de que  
cuando m es 0, n es distinto de 0; X es CO, CHOH, CH=CH, S  
u O, a excepción de que cuando n es 0, X es distinto de S  
u O y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
o halógeno. En esta fórmula, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" in-  
15 cluye los grupos metilo, etilo y propilo. "Halógeno" se refie-  
re a flúor, cloro, bromo y yodo. Son ejemplos de grupos R'<sub>1</sub>  
típicos representados por la fórmula (II) los grupos bencilo,  
2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 3-metilbencilo, 4-clorobencilo,  
2,4-dibromobencilo, 2-(2-metil-5-etilfenil)etilo, 3-(4-iso-  
propilfenil)propilo, benzoilmetilo, benzoiletilo, 4-yodoben-  
zoilmetilo, 2-metil-4-clorobenzoilmetilo, 2-fenil-2-hidroxi-  
etilo, 3-fenil-3-hidroxipropilo, 2-(4-fluorfenil)-2-hidroxi-  
etilo, fenoximetilo, 3,5-dietilfenoximetilo, 3-feniltioprop-  
20 pilo, 2-metilfeniltiommetilo, 3,5-diclorofeniltiommetilo, 3-  
cloro-5-bromofeniltiommetilo y grupos afines.

25 Los derivados de piridina anteriores de fórmula (II)  
se obtienen haciendo reaccionar primero una amina, específi-  
camente amoniaco ó una amina primaria, con un anhídrido cíclí-  
co, a saber un 4a-aril-tetrahidro-2,6-dioxociclopenta[c]pi-  
rano, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción genera-  
lizado:

30

1

5



10

15

20

25

30

donde R'<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los definidos anteriormente. La 1,3-dioxo-4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina, una imida cíclica, así producida se reduce después en los grupos 1 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 el sustituyente del grupo arilo, definido en las fórmulas anteriores por R<sub>2</sub>, está seleccionado entre hidrógeno y grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Entre estos grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, se prefiere el grupo metoxi ya que este grupo es fácilmente desmetilado en una última fase para formar un radical hidroxilo, como se describirá más adelante. En la reacción de una amina con el anhídrido cíclico antes citado, también se prefiere utilizar aminas como amoníaco, alquilaminas C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, especialmente metilamina así como arilaminas, especialmente bencilamina. Los derivados de 2-metil- y 2-bencil-pirindina así obtenidos se convierten fácilmente en la correspondiente 2-pirindina no sustituida.

En la preparación de las 1,3-dioxo-4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas, fórmula (III), de acuerdo con el esquema de reacción antes dado, el 4-aril-tetrahidro-2,6-dioxo-ciclopenta[c]pirano y la amina son combinados típicamente en cantidades aproximadamente equimoleculares, aunque puede utilizarse un exceso de cualquiera de las sustancias reac-

1 cionantes. La reacción puede llevarse a cabo en cualquiera  
de los disolventes orgánicos no reactivos comúnmente utiliza-  
dos, incluidos los disolventes aromáticos como benceno, to-  
lueno, xileno, metoxibenceno y nitrobenceno así como los di-  
5 solventes no aromáticos como cloroformo, diclorometano, di-  
metilsulfóxido, nitrometano, acetona, tetrahidrofurano, di-  
metilformamida y dioxano. Típicamente la reacción se lleva  
a cabo a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura  
comprendida entre unos 50°C y 200°C, preferiblemente a una  
10 temperatura de unos 80 a 150°C. Como la reacción entre la  
amina y el anhídrido cíclico para formar la correspondiente  
imida cíclica va acompañada de formación de agua, puede  
ser conveniente efectuar la reacción de tal manera que el  
agua sea separada de la mezcla de reacción a medida que se  
15 forma. Puede utilizarse cualquiera de las técnicas comúnmen-  
te empleadas para mantener seca una mezcla de reacción, in-  
cluido el uso de tamices moleculares o también puede emplear-  
se un separador Dean Stark con los disolventes de reacción  
como benceno y tolueno. La reacción entre la amina y el anhí-  
20 drido cíclico normalmente es prácticamente completa dentro  
de un periodo de 24 horas a 72. Sin embargo, aparentemente  
unos tiempos de reacción más prolongados no son perjudiciales  
para el producto que se forma y si se desea pueden utilizarse.  
La imida cíclica así formada, es decir, la 4a-aril-2,3,4,4a,-  
25 5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina, es aislada fácil-  
mente por separación del disolvente de reacción, por ejemplo  
por evaporación a presión reducida y el producto puede ser  
purificado de nuevo por los procedimientos habituales tales  
como extracción ácida y básica, cristalización y cromatogra-  
30 ffa.

1            Como se ha indicado anteriormente, el 4-aril-tetrahi-  
dro-2,6-dioxociclopenta{c}pirano puede reaccionar con amo-  
niaco para formar la correspondiente 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-  
5            octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina, fórmula (III), que no  
lleva sustituyentes en la posición 2; alternativamente el  
derivado orgánico puede reaccionar con una amina primaria pa-  
ra formar directamente una 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahi-  
dro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina 2-sustituída. Además se ha se-  
ñalado que cuando se desea hacer reaccionar el derivado pirá-  
10           nico con una amina primaria para obtener un derivado de pirin-  
dina 2-sustituído, es preferible que esta amina primaria sea  
metilamina o bencilamina. Se prefieren estas aminas primarias  
debido a que, cuando reaccionan con un 4-aril-tetrahidro-  
15           2,6-dioxo-ciclopenta{c}pirano proporcionan un derivado 2-sus-  
tituído de 1,3-dioxo-pirindina que, cuando se reduce, forma  
un derivado 2-sustituído de pirindina en el que el 2-sustu-  
yente puede ser fácilmente separado para dar un derivado de  
pirindina no sustituído en la posición 2. Sin embargo, debe  
20           observarse que aunque las aminas primarias preferidas para  
reaccionar con el derivado piránico antes mencionado son la  
metilamina y la bencilamina, puede reaccionar prácticamente  
cualquier amina primaria con el derivado piránico para formar  
la correspondiente 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-  
dioxo-1H-2-pirindina 2-sustituída. Se observará además que  
25           como el compuesto citado en último lugar es un derivado de  
1,3-dioxopirindina, este compuesto debe someterse a reducción  
de los grupos 1- y 3- oxo para formar la pirindina farmacoló-  
gicamente útil de fórmula (II). Por lo tanto, se prefiere que  
30           cualquier grupo unido a la posición 2 de dicha 4-aril-2,3,4,-  
4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina 2-sustituída

1 sea un grupo sustancialmente resistente a los procesos de re-  
reducción utilizados para reducir los grupos 1-oxo y 3-oxo. En  
el caso de los grupos que no son tan resistentes a la reduc-  
ción, es preferible introducirlos por alquilación o acilación  
5 y reducción subsiguiente de los derivados de pirindina no  
sustituídos en la posición 2.

La siguiente lista presenta las 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,-  
7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindinas representativas,  
fórmula (III), que son preparadas rutinariamente por reacción  
10 directa de una amina con un anhídrido cíclico como se ha  
descrito anteriormente y que posteriormente son reducidas pa-  
ra formar los derivados de pirindina farmacológicamente útiles  
de fórmula (II), como se describirá con detalle más adelante.

15 4a-fenil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina

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

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

20 4a-(3-etoxifenil)-2-(3-fenilpropil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-  
hidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina

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

4a-(3-propoxifenil)-2-n-propil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-  
1,3-dioxo-1H-2-pirindina

25 4a-fenil-2-{2-(3-clorofenil)etil}-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-  
1,3-dioxo-1H-2-pirindina

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

30 4a-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-  
2-pirindina

1 4a-fenil-2-(3,4-dimetilfenil)metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina y  
4a-(3-propoxifenil)-2-(4-fenilbutil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina.

5 Como ya se ha señalado anteriormente, las 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindinas antes mencionadas de fórmula (III) se convierten en las 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas de fórmula (II) por reducción del grupo 1-oxo y del grupo 3-oxo. Esta reducción  
10 puede llevarse a cabo por cualquiera de los diversos procedimientos habituales de reducción conocidos por los expertos en este campo. Por ejemplo, el derivado de 1,3-dioxo-pirindina puede reaccionar con cualquiera de los diversos agentes reductores de hidruros metálicos alcalinos, tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, hidruro de litio y tri-  
15 t-butoxialuminio e hidruro de litio y trimetoxialuminio. Si se desea pueden utilizarse agentes reductores como cinc y ácido acético e hidrogenación catalítica. El procedimiento preferido para reducir una 4-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina de fórmula (III) implica el uso de hidru-  
20 ro 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-fenil-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina por ejemplo, con alrededor de una cantidad doble molar de hidruro de litio y alu-  
25 minio en un disolvente orgánico no reactivo. Los disolventes orgánicos no reactivos habitualmente utilizados en la reacción son el tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, diglima y disolventes similares. La reacción se lleva a cabo normalmente  
30 a una temperatura comprendida entre unos 20 y unos 100°C y cuan

1 do se realiza a esta temperatura, rutinariamente la reacción  
es prácticamente completa al cabo de unas 4 a 20 horas. Nor-  
malmente el producto se recupera descomponiendo primero el  
5 agente reductor que no haya reaccionado y pueda permanecer  
en la mezcla de reacción. Esta descomposición se realiza,  
cuando el agente reductor es hidruro de litio y aluminio por  
ejemplo, agregando a la mezcla de reacción un éster que reac-  
ciona rápidamente con cualquier exceso de agente reductor.  
Normalmente se utiliza para este fin un éster como el acetato  
10 de etilo. Después de la adición del éster a la mezcla de reac-  
ción, se agrega a la misma una solución acuosa de cloruro  
amónico para coagular las sales inorgánicas formadas en la  
reacción y después se extrae el producto en un disolvente  
orgánico adecuado, como acetato de etilo o tetrahidrofurano.  
15 A continuación se combinan los extractos orgánicos y se con-  
centran por evaporación del disolvente, formando así el pro-  
ducto reducido, es decir, una 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-  
hidro-1H-2-pirindina de fórmula (II). Típicamente este produc-  
to aparece en forma de aceite y es conveniente purificarlo  
20 de nuevo, si se desea, por métodos como destilación y cromatografía o también este compuesto puede ser convertido en una  
sal de adición de ácido que después puede ser purificada por  
cristalización.

25 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 fórmula (III) de acuerdo con el procedimiento antes descri-  
to incluyen, entre otros, los siguientes:  
30 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

- 1 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-
- 5 1H-2-pirindina
- 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
- 10 4a-(3-etoxifenil)-2-(3-clorobencil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina.

Con frecuencia es conveniente preparar, de acuerdo con 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. Como se ha señalado anteriormente, los grupos N-metilo y N-bencilo son fácilmente escindibles para formar el correspondiente derivado de pirindina no sustituido en la posición 2. Los derivados de 2-metilpirindina preparados como se ha descrito antes pueden reaccionar con un éster halofórmico como cloroformiato de fenilo o cloroformiato de etilo para dar el correspondiente carbamato en la posición 2 de la pirindina. Este carbamato se hace reaccionar después con una base acuosa como hidróxido sódico para efectuar la escisión del radical 2-carbamato y formar así el correspondiente derivado de pirindina no sustituido en la posición 2. Este método para la escisión de un grupo N-metilo es el de Abel-Monen y Portoghese, descrito en J. Med. Chem., 15, 208 (1972).

1 Análogamente, las 4a-aril-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-  
octahidro-1H-2-pirindinas se convierten fácilmente en el co-  
rrespondiente derivado de pirindina no sustituido en la po-  
sición 2 por simple desbencilación. Esta desbencilación pue-  
5 de realizarse por hidrogenación catalítica, utilizando por  
ejemplo un catalizador como paladio al 5 % suspendido en car-  
bón. Estas reacciones de desbencilación son bastantes genera-  
les para la preparación de aminas secundarias y han sido des-  
critas con detalle por Hartung and Simonoff, Org.Reactions, 7,  
10 277 (1953) y por Loenard y Fuji, J.Amer.Chem.Soc, 85, 3719  
(1963).

Como puede deducirse fácilmente de lo que antecede,  
los siguientes derivados de pirindina 2-no sustituidos repre-  
sentativos de fórmula (II) donde R'<sub>1</sub> es hidrógeno son también  
15 importantes:

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

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

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

4a-fenil-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-metoxifenil)-2-n-pentil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-  
2-pirindina y

25 4a-(3-metoxifenil)-2-isopropil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-  
2-pirindina.

Además se observará que pueden introducirse otras mo-  
dificaciones sobre algunas de las 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-  
octahidro-1H-2-pirindinas 2-sustituídas de fórmula (II). Por  
30 ejemplo, puede ser preferible preparar una 4a-(3-metoxifenil)-

1 2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina 2-sustituída para  
después convertir el grupo 3-metoxi de cada sustituyente 4a-  
arilo en un grupo hidroxí. Esta conversión se realiza fácil-  
mente por reacción de un derivado de 4a-(3-metoxifenil)pirin-  
5 dina con ácido bromhídrico en ácido acético. Esta reacción  
es bastante general para la conversión de un grupo metoxife-  
nilo en un grupo hidroxifenilo.

10 Como se ha indicado anteriormente, los derivados de  
4a-aril-octahidro-1H-2-pirindina 2-sustituídos de fórmula (II)  
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  
pirindina en forma de base libre por tratamiento con una base  
15 adecuada como hidróxido sódico. Algunas de las sales de adi-  
ción de ácido están comprendidas dentro de la fórmula (II).  
Específicamente, están incluídas aquí las sales de adición  
de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de las  
pirindinas básicas que se han descrito anteriormente. Estas  
20 sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente acep-  
tables se preparan por reacción de una 4a-aril-octahidro-1H-  
2-pirindina 2-sustituída de fórmula (II) con un ácido orgáni-  
co o inorgánico. Los ácidos normalmente utilizados para pre-  
parar las sales de adición de ácido farmacéuticamente acepta-  
bles de fórmula (II) son los haluros de hidrógeno como cloru-  
25 ro de 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 utilizados para preparar sales de adición de ácido  
30 farmacéuticamente aceptables de las pirindinas de fórmula (II)  
son los ácidos acético, propiónico, paratoluensulfónico, clo-

1 roacético, maleico, tartárico, succínico, oxálico, cítrico,  
láctico, palmítico, esteárico, benzoico y similares. Las sa-  
les de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de fór-  
mula (II) pueden ser preparadas convenientemente disolviendo  
5 simplemente una 4a-aril-octahidro-1H-2-pirindina 2-sustitui-  
da en un disolvente adecuado como éter dietílico, acetato de  
etilo, acetona o etanol y agregando a esta solución una can-  
tidad equivalente o un exceso de un ácido adecuado. La sal  
así formada normalmente cristaliza de la solución y puede ser  
10 recuperada por filtración y, por consiguiente, queda dispues-  
ta para utilizarla como agente farmacológico o puede ser pu-  
rificada de nuevo por recristalización en los disolventes co-  
munes como acetona y metanol.

15 La siguiente lista de cis-4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-  
octahidro-1H-2-pirindinas 2-sustituidas es representativa de  
los compuestos comprendidos dentro de la fórmula (II).

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

20 bromuro de 4a-(3-metoxifenil)-2-(n-octil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-  
octahidro-1H-2-pirindinio

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

25 succinato de 4a-(3-hidroxifenil)-2-(2-metilfenoximetil)-2,3,-  
4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio

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

yoduro de 4a-(3-etoxifenil)-2-[3-(3-metil-4-bromofenil)-3-hi-  
droxi] propil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio

30 perclorato de 4a-fenil-2-[3-(2-etil-6-metilfeniltio)propil]-  
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio

- 1 4a-(3-hidroxifenil)-2-{2-(3,4-dibromofenil)-2-hidroxi}etil-  
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina  
citrato de 4a-fenil-2-(3-feniltio)propil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-  
octahidro-1H-2-pirindinio
- 5 maleato de 4a-fenil-2-{3-(2-isopropilfenil)propil}-2,3,4,4a,5,  
6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio  
fosfato de 4a-(3-etoxifenil)-2-(2-fenil-2-hidroxi)etil-2,3,4,  
4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio
- 10 metanosulfonato de 4a-fenil-2-{2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-  
etil}-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio  
4a-(3-hidroxifenil)-2-{3-(2-cloro-3-bromofenil)-3-hidroxi-pro-  
pil}-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina  
cloruro de 4a-(3-propoxifenil)-2-(2-etilbenzoiletal)-2,3,4,  
4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio
- 15 4a-(3-etoxifenil)-2-{3-(2-clorofeniltio)propil}-2,3,4,4a,5,6,  
7,7a-octahidro-1H-2-pirindina  
4a-fenil-2-{3-(2-etil-5-bromofenil)propil}-2,3,4,4a,5,6,7,7a-  
octahidro-1H-2-pirindina y  
estearato de 4a-(3-hidroxifenil)-2-{2-(3,5-dietilfenoxi)etil}-  
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio.
- 20

25 Se observará que los compuestos de fórmula (II) pre-  
sentan dos centros asimétricos, a saber: la posición 4a y la  
posición 7a. Esta invención abarca ambos isómeros separados  
y las mezclas racémicas de estos isómeros que son útiles farma-  
cológicamente como drogas agonistas o antagonistas analgési-  
cas. Sin embargo, solamente se entiende por éstos los isómeros  
cis de fórmula (II), es decir, los isómeros donde el grupo  
4a-arilo está orientado al mismo lado del plano de la molécula  
que el átomo 7a-hidrógeno. Por consiguiente, esta invención  
30 comprende los isómeros cis ópticamente activos individuales

1 además de la mezcla racémica de isómeros cis, farmacológicamente  
activos. Esta pareja racémica de cis-octahidropirindinas  
puede ser separada en sus estereoisómeros componentes por  
procedimientos muy conocidos. En el caso de que toda la acti-  
5 vidad farmacológica útil resida en uno de los estereoisómeros,  
el dl-racemato todavía es útil ya que contiene como parte  
constituyente el isómero farmacológicamente activo.

La preparación de las 4a-aril-octahidropirindinas de  
fórmula (II) requiere materiales de partida muchos de los  
10 cuales son desconocidos hasta ahora y no fácilmente asequi-  
bles. En las pirindinas de fórmula (II) se utilizan 4a-aril-te-  
trahidro-2,6-dioxociclopenta(c)piranos como materiales de  
partida. Estos materiales de partida se preparan a partir de  
2-arilciclohexanonas tales como 2-fenilciclohexanona y 2-(3-  
15 metoxifenil)ciclohexanona. Para la preparación de los deri-  
vados de dioxociclopentapirano, la 2-arilciclohexanona se  
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-  
20 2-alcoxicarbonilmetilciclohexanona. Análogamente, en la pre-  
paración de 2-aril-2-alquenil-1-aminometilciclopentanos, se  
alquila primero una 2-arilciclohexanona en la posición 2 por  
reacción con un haluro de alqueno, tal como yoduro de alilo  
o bromuro de 2-butenilo, en presencia de una base como hidruro  
25 sódico, para formar la correspondiente 2-aril-2-alquenilciclo-  
hexanona. A continuación las 2-aril-2-alcoxicarbonilmetilciclo-  
hexanonas y las 2-aril-2-alquenilciclohexanonas son formiladas  
en la posición 6 por reacción con un formiato de alquilo como  
formiato de etilo, en presencia de sodio o potasio metálico.  
30 Los derivados de formilciclohexanona se hacen reaccionar a con

1       tinuación con para-toluensulfonilazida, efectuando así el des-  
plazamiento del radical 6-formilo por un grupo diazo para  
formar, respectivamente, 2-aril-2-alcoxicarbonilmetil-6-diazo  
ciclohexanonas y 2-aril-2-alquenil-6-diazociclohexanonas.  
5       Estos derivados de diazociclohexanonas son a continuación  
fotolizados con una luz de una longitud de onda de 3000 ang-  
stroms aproximadamente, en un disolvente alcohólico como me-  
tanol, para efectuar la contracción del anillo con la expul-  
sión simultánea de nitrógeno gaseoso y formar, respectiva-  
10       mente, 2-aril-2-alcoxicarbonilmetil-1-metoxicarbonilciclo-  
pentanos y 2-aril-2-alquenil-1-metoxicarbonilciclopentanos.  
Después estos compuestos son desesterificados, es decir, hi-  
drolizados, por reacción con un álcali acuoso para formar el  
correspondiente diácido y monoácido. Específicamente, la hi-  
15       drólisis de un 2-aril-2-alcoxicarbonilmetil-1-metoxicarbo-  
nilciclopentano produce el correspondiente 2-aril-2-hidroxi-  
carbonilmetil-1-hidroxycarbonilciclopentano. Análogamente,  
la hidrólisis de un 2-aril-2-alquenil-1-metoxicarbonilci-  
clopentano produce el correspondiente 2-aril-2-alquenil-1-  
20       hidroxycarbonilciclopentano. El diácido, es decir, el 2-aril-  
2-hidroxycarbonilmetil-1-hidroxycarbonilciclopentano, es ci-  
clado a continuación por reacción con un haluro de ácido tal  
como cloruro de acetilo para formar el correspondiente anhí-  
drido, un 4a-aril-tetrahidro-2,6-dioxociclopenta(c)pirano.  
25       Estos piranos son los materiales de partida para la prepara-  
ción de las pirindinas de fórmula (II).

Algunas de las 4a-aril-octahidro-1H-2-pirindinas 2-  
sustituídas de fórmula (II) han encontrado utilidad en el  
tratamiento del dolor y, por consiguiente, pueden ser utili-  
30       zadas para ejercer un efecto analgésico en un paciente con

1 dolores que necesita tratamiento. Además, se ha encontrado  
que los derivados de pirindina de fórmula (II) poseen propie-  
dades agonistas analgésicas y antagonistas analgésicas y co-  
mo tales son capaces de producir analgesia en un mamífero  
5 mientras que, al mismo tiempo, debido a la actividad antago-  
nista analgésica, presenta una incidencia considerablemente  
menor de posibilidad de adicción.

Esta capacidad de los compuestos aquí descritos para  
producir un efecto agonista analgésico así como efecto anta-  
10 gonista analgésico en los mamíferos es por lo tanto respon-  
sable de la reducción de cualquier propiedad de adicción de  
una droga particular causadas por su acción analgésica opiá-  
cea. Los compuestos son por lo tanto especialmente valiosos  
ya que producen analgesia mientras que la posibilidad de pro-  
15 ducir dependencia física es mínima. Algunos de los compuestos  
son útiles además para combatir los efectos indeseables pro-  
ducidos por los opiáceos como la morfina.

La actividad analgésica de los compuestos de fórmula  
(II) ha sido determinada probando estos compuestos en ensayos  
20 normalizados con animales, rutinariamente utilizados para me-  
dir la acción analgésica atribuible a los compuestos de ensa-  
yo. Estos ensayos incluyen las convulsiones del ratón y las  
sacudidas de la cola de la rata.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de  
25 fórmula (II) han presentado actividad analgésica cuando se  
ensayan en el ensayo habitual de las convulsiones del ratón.  
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 obser-  
30 vando la inhibición de dichas convulsiones cuando se adminis-

1 tra la droga antes de la administración del ácido acético.  
5 Cuando se administra subcutáneamente el hidrocioruro de 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pi-  
10 rindina a razón de 20 mg/kg de peso corporal a un ratón en el que se han inducido convulsiones, se observa una 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 naxolona 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 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.

15 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 dosis subcutánea de 0,5 mg/kg, el compuesto producía una inhibición del 75 % de las convulsiones en el animal experimental. 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 de la cola de la rata revela que el compuesto produce un

20

25

30

1 aumento significativo en el tiempo de reacción a dosis subcu  
táneas y orales de 20 mg/kg.

5 El bromuro de 4a-fenil-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-  
hidro-1H-2-pirindinio, otro compuesto de fórmula (II), 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  
10 cabo de hora y media de administrada la dosis, efecto que es  
totalmente evitado en presencia de naxolona. 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.

15 En el ensayo de las convulsiones del ratón y en el  
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 (II):

TABLA

20

<u>Ej. n°</u>	<u>Sal</u>	<u>Convulsio- nes, <math>DE_{50}</math></u>	<u>Cola de la rata, <math>DE_{50}</math></u>
6	HCl	5	<<80
7	-	0,4	0,2
8	HBr	20	>80
9	HBr	1,0	<<80

25 Las 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindi-  
nas 2-sustituídas de fórmula (II) son por lo tanto útiles  
para producir analgesia en los mamíferos, por ejemplo el hom-  
bre. Estos compuestos pueden ser administrados al mamífero  
por vía oral o parenteral. En general, se prefiere utilizar  
30 una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del

1 derivado de pirindina cuando la dosis se realiza por vía  
oral, ya que estas sales son fácilmente formuladas para ad-  
ministración oral cómoda. Por ejemplo, puede formularse para  
administración oral uno o más compuestos farmacológicamente  
5 activos de fórmula (II), 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 dilu-  
yentes y excipientes comúnmente empleados en los preparados  
10 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, los compuestos acti-  
15 vos de fórmula (II) pueden combinarse adicionalmente con uno  
o más agentes distintos conocidos por su efecto analgésico,  
como cafeína, acetaminofeno y propoxifeno.

Los compuestos activos de fórmula (II) pueden ser for-  
mulados adicionalmente como soluciones, suspensiones y emul-  
20 siones acuosas o no acuosas, estériles, para administración  
parenteral. Los vehículos no acuosos comúnmente utilizados  
en estas formulaciones son el propilenglicol, aceites vege-  
tales como el aceite de oliva así como diversos ésteres orgá-  
nicos como oleato de etilo. Las soluciones acuosas útiles pa-  
25 ra administración oral o parenteral incluyen la solución sa-  
lina isotónica.

La dosis exacta de ingrediente activo, es decir, la  
cantidad de una o más de las 4a-aril-octahidro-1H-2-pirindi-  
nas 2-sustituídas farmacológicamente activas de fórmula (II)  
30 administrada a un mamífero, por ejemplo al hombre, puede va-

1 riar dentro de límites relativamente amplios, siendo necesari-  
rio que las formulaciones contengan una proporción adecuada  
de uno o más de los ingredientes activos de fórmula (II) pa-  
5 ra obtener una dosis adecuada. Esta dosis adecuada depende-  
rá del efecto terapéutico particular deseado, de la vía par-  
ticular de administración utilizada y de la duración del  
tratamiento así como del estado preciso que ha de ser tra-  
tado. Típicamente, las dosis de los compuestos activos de  
fórmula (II) oscilan aproximadamente entre 1,0 y 25 mg/kg  
10 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-  
damente.

15 Para poner mejor de manifiesto el alcance de los com-  
puestos de fórmula (II) y de sus materiales de partida, se  
incluyen a título ilustrativo los siguientes ejemplos.

MATERIALES DE PARTIDA

EJEMPLO A

20 Se agita a 25°C, durante 48 horas, una solución de  
130 g de 2-fenil-2-etoxicarbonilmetilciclohexanona en 2000  
ml de éter dietílico conteniendo 56 g de formiato de etilo  
y 11,5 g de sodio metálico. Después la mezcla de reacción  
se agrega a 1000 ml de agua de hielo y se separa la capa  
etérea. La capa acuosa se acidula a pH 6,5 por adición de  
25 ácido clorhídrico 1N y se extrae de nuevo con éter dietílico  
limpio. Los extractos etéreos se combinan, se lavan con agua  
y se secan. Por evaporación del disolvente a presión reduci-  
da se obtienen 98 g de 2-fenil-2-etoxicarbonilmetil-6-formil  
ciclohexanona en forma de aceite, p.e. 158-175°C a 0,5 torr.

30

Análisis para  $C_{17}H_{20}O_4$ :

1                    Calculado : C, 70,81; H, 6,99  
                      Encontrado: C, 70,85; H, 6,77.

EJEMPLO B

5                    Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo A,  
se hace reaccionar 2-(3-metoxifenil)-2-etoxicarbonilmetilciclohexanona con formiato de etilo en presencia de sodio metálico para formar 2-(3-metoxifenil)-2-etoxicarbonilmetil-6-formilciclohexanona.

EJEMPLO C

10                   Una solución de 87,0 g de 2-fenilciclohexanona en  
100 ml de benceno se agrega gota a gota, a lo largo de 1 hora, a una solución agitada y a reflujo de 28,0 g de amida  
15                   sódica en 400 ml de benceno. La mezcla de reacción se calien-  
ta 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  
agrega de una sola vez una solución de 83,5 g de yoduro de  
20                   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 bencénica  
orgánica, se lava con agua y se seca. Por evaporación del di-  
solvente se obtienen 50 g de 2-fenil-2-(2-propenil)ciclohe-  
xanona, p.e. 114-120°C a 0,1 torr.

EJEMPLO D

25                   Se agita a 25°C durante 48 horas una solución de 30 g  
de 2-fenil-2-(2-propenil)ciclohexenona en 600 ml de éter di-  
etílico conteniendo 3,4 g de sodio metálico y 11,8 g de for-  
miato 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  
30                   ácido clorhídrico. La capa acuosa ácida se extrae con éter

1 dietílico limpio. Se combinan los extractos etéreos, 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-  
5 2-(2-propenil)-6-formilciclohexanona, 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-  
10 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  
durante 2 horas a 25°C, se enfría la solución a 5°C y des-  
15 pués se agrega gota a gota, a lo largo de 15 minutos, una so-  
lución de 33,5 g de p-toluensulfonilazida en 50 ml de éter  
dietílico. La mezcla de reacción se deja calentar a la tem-  
peratura ambiente y se agita durante 5 horas más. Después se  
lava la mezcla de reacción con agua y se seca. Por evapora-  
20 ción 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  $\text{cm}^{-1}$ , grupo diazo.

EJEMPLOS F-G

25 , Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo E,  
se convierte la 2-(3-metoxifenil)-2-etoxicarbonilmetil-6-for-  
milciclohexanona en 2-(3-metoxifenil)-2-etoxicarbonilmetil-  
5-diazociclohexanona, y la 2-fenil-2-(2-propenil)-6-formil-  
ciclohexanona se convierte en 2-fenil-2-(2-propenil)-6-diazo-  
ciclohexanona.

EJEMPLO H

30 Se agita a 25°C una solución de 57 g de 2-fenil-2-eto-

1 xicarbonilmetil-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 horas con una lámpara de cuarzo a una longitud de onda de  
5 3000 Å. Después se separa el disolvente a presión reducida  
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  
10 se obtienen 27,4 g de 2-fenil-2-etoxicarbonilmetil-1-meto-  
xicarbonilciclopentano en forma de aceite. El aceite se pu-  
rifica por destilación, p.e. 160-190°C a 0,02 torr.

Análisis para  $C_{17}H_{22}O_4$ :

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

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

15

EJEMPLOS I-J

20

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

Análisis para  $C_{18}H_{24}O_5$ :

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

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

25

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.

Análisis para  $C_{16}H_{20}O_2$ :

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

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

30

1

Análisis para  $C_{19}H_{25}O_5$ :

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

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

EJEMPLO K

5

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 se acidula por adición de ácido clorhídrico 2N 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 presión reducida se obtienen 38 g de 2-(3-metoxifenil)-2-hidroxicarbonilmetil-1-hidroxicarbonilciclopentano en forma de sólido cristalino, p.f. 175-180°C.

10

15

EJEMPLOS L-M

20

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

25

Análisis para  $C_{14}H_{16}O_4$ :

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

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

El 2-fenil-2-(2-propenil)-1-metoxicarbonilciclopentano se hidroliza por reacción con hidróxido potásico acuoso para formar 2-fenil-2-(2-propenil)-1-hidroxicarbonilciclopentano.

30

EJEMPLO N

Se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas una

1 solución de 25 g de 2-fenil-2-hidroxicarbonilmetil-1-hidroxi-  
carbonilciclopentano en 150 ml de cloruro de acetilo. Des-  
pués de enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambien-  
te, el exceso de disolvente se separa por evaporación a pre-  
5 sión reducida dando 26 g de tetrahidro-4-fenil-2,6-dioxoci-  
clopenta{c}pirano en forma de aceite. El producto se purifi-  
ca por destilación, p.e. 205-207°C a 0,25 torr.

Análisis para  $C_{14}H_{15}O_3$ :

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

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

EJEMPLO O

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo N,  
el 2-(3-metoxifenil)-2-hidroxicarbonil-1-hidroxicarbonilci-  
clopentano se deshidrata y cicla por reacción con cloruro  
de acetilo para dar tetrahidro-4-(3-metoxifenil)-2,6-dioxo-  
ciclopenta{c}pirano, p.e. 200-220°C.

EJEMPLO P

20 A una solución agitada de 6,2 g de 2-fenil-2-(2-pro-  
penil)-1-hidroxicarbonilciclopentano en 100 ml de cloroformo  
se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minutos, 30 g de clo-  
ruro de tionilo. Después la mezcla de reacción se calienta a  
réflujo 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-  
25 (2-propenil)-1-clorocarbonilciclopentano.

EJEMPLO Q

30 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 una hora, una solución de tetrahidro-4-(3-metoxi-  
fenil)-2,6-dioxociclopenta{c}pirano en 300 ml de tolueno.

1 Una vez terminada la adición completa del derivado piránico,  
la mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo duran-  
te 3 días en un matraz provisto de un separador Dean-Stark  
para separar el agua. Después del periodo de reflujo, la mez-  
5 cla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y el di-  
solvente se separa por evaporación a presión reducida, dando  
así el producto en forma de aceite crudo. El aceite se disuel-  
ve en 400 ml de solución de hidróxido sódico 1N y la mezcla  
de reacción alcalina se calienta a 50°C durante 15 minutos.  
10 Después la mezcla acuosa alcalina se extrae con éter dietíli-  
co y los extractos etéreos se combinan, se lavan con agua,  
se secan y se evapora el disolvente a presión reducida para  
dar el producto en forma de residuo sólido. Por recristaliza-  
ción del sólido en éter dietílico se obtiene 4a-(3-metoxife-  
15 nil)-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pi-  
rindina, p.f. 75-77°C.

Análisis para  $C_{22}H_{23}NO_3$ :

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

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

20

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-  
hidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina, p.f. 77-79°C.

25

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.

PRODUCTOS FINALES

EJEMPLO 1

30

Una solución de 18 g de 4a-fenil-2-bencil-2,3,4,4a,5,-

1 6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina en 200 ml de tetra-  
hidrofurano se agrega gota a gota, durante 90 minutos, a una  
suspensión agitada de 5,8 g de hidruro de litio y aluminio  
5 en 150 ml de tetrahidrofurano. Una vez completada la 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  
10 100 ml de solución acuosa de cloruro amónico. Después se agre-  
ga tetrahidrofurano adicional a la mezcla de 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 éter dietílico. La  
15 solución etérea se lava con agua, se seca y se separa el di-  
solvente 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-pirin-  
dina. M<sup>+</sup>/e 291 (pico principal), 213 (-77, fenilo) y 200  
(-91, bencilo).

20

#### EJEMPLO 2

25

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,  
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-2,-  
3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina.

#### EJEMPLO 3

30

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 5 % en  
carbón. La mezcla de reacción se agita en atmósfera de hidró-

1 geno gaséoso a  $4,13 \times 10^6$  dinas/cm<sup>2</sup> y se calienta a 60°C du-  
rante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción a la tempera-  
tura ambiente, se filtra y se separa el disolvente por eva-  
poración a presión reducida para dar 13,3 g del producto en  
5 forma de aceite. El aceite se destila para dar 4a-fenil-2,-  
3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina.

EJEMPLO 4

10 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 3,  
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 5

15 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  
enfríar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se  
agrega la mezcla sobre 100 g de hielo y el pH de la solución  
20 acuosa resultante se ajusta a 10,2 por adición de solución  
acuosa concentrada de hidróxido sódico. Después la mezcla  
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 elimi-  
25 na 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-hi-  
droxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina, p.f.  
30 180-181°C.

Análisis para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO:

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

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

EJEMPLO 6

5                    Se enfría a  $-70^{\circ}\text{C}$ , en un baño de hielo seco/acetona,  
una solución de 75 ml de tolueno que contiene 1,76 ml de me-  
tilamina líquida y se agita mientras se agrega gota a gota,  
a lo largo de 30 minutos, una solución de 10,4 g de tetrahi-  
dro-4-(3-metoxifenil)-2,6-dioxociclopenta[c]pirano en 125 ml  
de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a la temperatu-  
10 ra ambiente y después a reflujo durante 22 horas. De nuevo  
se enfría la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y  
se concentra a presión reducida hasta formar un aceite. El  
aceite así formado se disuelve en 152 ml de solución de hi-  
dróxido sódico 1N y se calienta con agitación a  $50^{\circ}\text{C}$  durante  
15 minutos. El producto se extrae de la mezcla de reacción  
acuosa alcalina en éter dietílico. Se combinan los extractos  
etéreos, se lavan con agua y se secan. Por evaporación del  
disolvente a presión reducida se obtienen 8,3 g de 4a-(3-me-  
toxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-  
20 2-pirindina.

                  Se reducen 8,2 g de 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,-  
4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina por reacción  
con hidruro de litio y aluminio, siguiendo el procedimiento  
indicado en el Ejemplo 1, para dar 4,6 g de 4a-(3-metoxife-  
25 nil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina,  
p.e.  $133-138^{\circ}\text{C}$  a 0,25 torr.

                  Análisis para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$ :

                  Cálculado : C, 78,32; H, 9,45; N, 5,71

                  Encontrado: C, 78,13; H, 9,30; N, 5,68.

30                    Se agita una solución de 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-

1 2,3,4,4a;5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en 100 ml de éter  
dietílico mientras se hace pasar a través de la solución clo-  
ruro de hidrógeno gaseoso. La mezcla de reacción se agita du-  
rante 30 minutos y después se filtra. El producto sólido se  
5 8  
recristaliza en éter di-isopropílico e isopropanol para dar  
cloruro de 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-  
hidro-1H-2-pirindinio, p.f. 175-177°C.

Análisis para  $C_{16}H_{24}HOCl$ :

Calculado : C, 68,19; H, 8,58; N, 4,97

10 Encontrado: C, 68,00; H, 8,22; N, 4,68.

EJEMPLO 7

Se agita y se calienta a reflujo durante 15 horas 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 acético  
15 conteniendo 12 ml de solución acuosa de ácido bromhídrico  
al 48 %. La mezcla de reacción ácida se enfría a unos 10°C  
y el pH se ajusta a 10,2 por adición de solución acuosa de  
hidróxido sódico al 50 %. El producto es insoluble en la so-  
lución alcalina acuosa y se extrae de la misma en una solu-  
20 ción de 90 ml de n-butanol y 30 ml de benceno. Después se  
separa la solución orgánica, se lava con agua y se seca. Por  
evaporación del exceso de disolvente a presión reducida, se  
obtiene el producto desmetilado en forma de aceite que des-  
pués se cristaliza en éter dietílico y acetato de etilo para  
25 dar 4a-(3-hidroxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-  
1H-2-pirindina, p.f. 151-153°C.

Análisis para  $C_{15}H_{21}NO$ :

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

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

EJEMPLO 8

1 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, en 20 ml de áci-  
5 do acético glacial y 20 ml de solución acuosa de ácido  
bromhídrico al 48 %. Después se enfría la mezcla de reac-  
ción y se vierte sobre 100 g de hielo y la solución acuo-  
sa resultante se alcaliniza por adición de hidróxido sódico  
acuoso hasta pH 10,2. La mezcla acuosa alcalina se ex-  
10 trae con 200 ml. de una mezcla de 3 partes de n-butanol y  
1 parte de benceno. Los extractos se combinan, se lavan con  
agua y se secan. Separando el disolvente por evaporación a  
presión reducida se obtienen 1,3 g de 4a-(3-hidroxifenil)-  
2-n-propil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en  
15 forma de aceite. El aceite se disuelve en éter dietílico y  
se agrega a una solución de bromuro de hidrógeno gaseoso  
en éter dietílico. Cristaliza el hidrobromuro del compues-  
to antes citado y se recupera por filtración para dar 1,1 g  
de bromuro de 4a-(3-hidroxifenil)-2-n-propil-2,3,4,4a,5,6,  
20 7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio, p.f. 235-236°C.

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 9

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8,  
se hace reaccionar 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 para dar 4a-(3-hidroxifenil)-2-n-  
pentil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina, que des-  
30 pués se convierte en la correspondiente sal de bromuro de hi-

1 drógeno, p.f. 171-173°C.

Análisis para  $C_{20}H_{30}NOBr$ :

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

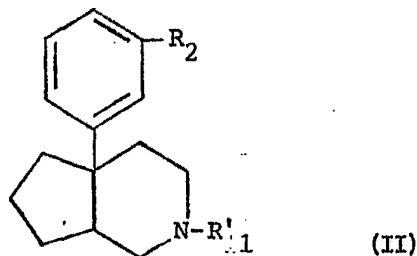
Encontrado: C, 61,65; H, 7,93; N, 3,54.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compues  
to cis de fórmula general:

10

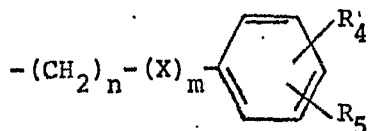


15

donde

$R'_1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$  o

20



$R_4$  y  $R_5$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$   
o halógeno;

n es 0, 1, 2 o 3;

25

m es 0 o 1, con la excepción de que cuando m es 0, n es  
distinto de 0;

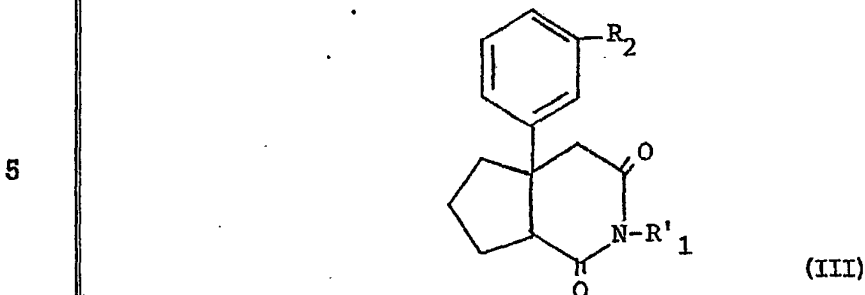
X es CO, CHOH, CH=CH, S u O, a excepción de que cuando n  
es 0, X es distinto de S u O; y

$R_2$  es hidrógeno, hidroxí o alcoxi  $C_1-C_3$ ;

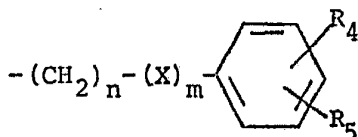
30

y sus sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamen  
te aceptables; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer

1 reaccionar un compuesto de fórmula general:



10 donde R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub> son los definidos anteriormente, con un agente reductor, opcionalmente escindir los compuestos de fórmula (II) donde R<sub>1</sub>' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o



15 para obtener los compuestos de fórmula (II) donde R<sub>1</sub>' es hidrógeno y opcionalmente desesterificar los compuestos de fórmula (II) donde R<sub>2</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> para obtener los compuestos de fórmula (II) donde R<sub>2</sub> es hidroxí.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de 4a-(3-metoxifenil)-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por reducir la 4a-(3-metoxifenil)-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina con hidruro de litio y aluminio.

25 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de 4a-fenil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por reducir la 4a-fenil-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-dioxo-1H-2-pirindina con hidruro de litio y aluminio, seguido de escisión con paladio en carbón.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para

30  
*Handwritten signature*

1 la preparación de 4a-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-  
hidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por reducir la 4a-  
(3-metoxifenil)-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1,3-di-  
5 oxo-1H-2-pirindina con hidruro de litio y aluminio, seguido  
de escisión con paladio en carbón.

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

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para  
la preparación de 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,-  
7a-octahidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por reducir  
la 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-  
15 1,3-dioxo-1H-2-pirindina con hidruro de litio y aluminio.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, para  
la preparación de 4a-(3-hidroxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,-  
7,7a-octahidro-1H-2-pirindina que se caracteriza por desete-  
rificar la 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa-  
20 hidro-1H-2-pirindina con ácido bromhídrico acuoso en ácido  
acético.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO CIS"  
25

---

---

---

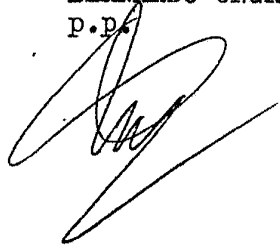
1            Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de treinta y ocho  
páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 2 de noviembre de 1977

BERNARDO UNGRIA

P.D.



10

15

20

25

