



ESPAÑA

(18) ES	(11) NUMERO 476.385	(19) A 1
(21)	FECHA DE PRESENTACION 27-12-78	

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

**PATENTE DE INVENCION** F.º 16-11-79

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 864.899	(32) FECHA 27-12-77	(33) PAIS Estados Unidos
---	------------------------	-----------------------------

(43) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL .C07D	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TRANSPIRINDINA.

(71) SOLICITANTE (S)  
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 Estados Unidos

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

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1           En los últimos años, se ha realizado mucho esfuerzo  
para la síntesis de medicamentos, esto es, analgésicos ca  
paces de aliviar la sensación de dolor. Varios de los anal  
gésicos ordinariamente disponibles están limitados en su  
5           empleo debido a diversos efectos colaterales indeseables  
que frecuentemente acompañan su empleo continuado. Dichos  
efectos colaterales incluyen la adición y la alergia. Son  
ilustrativos de los nuevos medicamentos analgésicos que se  
han descubierto recientemente, las decahidroisoquinolinas,  
10           particularmente las 4a-aril-trans-deca-hidroisoquinolinas,  
que se describen en la Patente Belga No. 802.557.

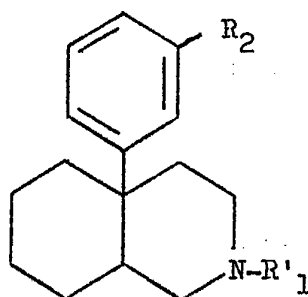
          La presente invención se refiere a un procedimiento  
para preparar un grupo de trans-4a-aril-2-substituidas-oc  
tahidro-1H-2-pirindinas. Dichos compuestos estan relaciona  
15           dos estructuralmente con los derivados de isoquinolina men  
cionados con anterioridad; sin embargo, los compuestos de  
fórmula (I) siguientes no han sido hasta ahora sintetizados.  
Se conocen en la literatura análogos de piridindina no subs  
tituidos, simples. Volodina y otros, por ejemplo, prepara  
20           ron ciertas octahidro-2-pirindinas, ninguna de las cuales  
estaba substituída en la posición 4a; Dokl, Akad, Nauk  
URSS 173 (2), 342-5 (1967) ver C.A. vol. 67, 6034 (1967).  
Similarmente, Prochazka y otros, prepararon una trans-octa  
hidro-2-pirindina que carece de substituyente 4a, Coll,  
25           Czech. Chem. Commun., 31 (9), 3824-8 (1966). ver C.A. Vol.  
65, 13651 (1966). Recientemente Zimmerman preparó las cis-  
4a-aril-2substituidas-octahidro-1H-2-pirindinas que son --  
analgésicos y se describen en la Patente Belga Nq. 860.314.

30           Esta invención proporciona trans-4a-fenil- y fenil  
sustituido 2,3, 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-octahidro-1H-2-pirindi-

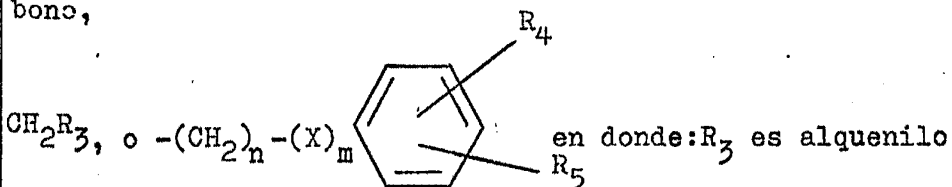
1 nas, no conocidas ni disponibles hasta ahora, e intermedia  
rios útiles en su preparación.

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos bicícli  
cos caracterizados por ser octahidro-1H-2-pirindina, alter  
nativamente referidos como hexahidro-1H-ciclopenta [c] pi  
ridinas.

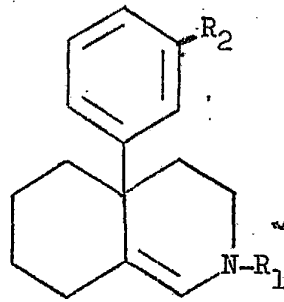
El procedimiento para preparar los compuestos trans  
de fórmula general:



15 en donde: R'1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de car  
bono,



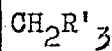
1



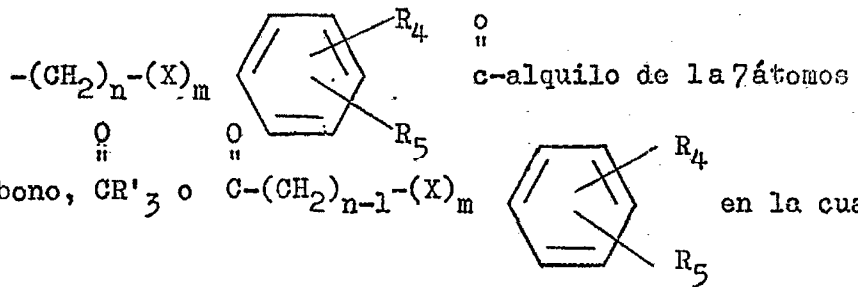
(II)

5

en donde:  $R_1$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,



10



15

$R'_3$  es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, furilo o tetrahydrofurilo;  $R_4$  y  $R_5$  independientemente son hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o halógeno; n es 0, 1, 2 o 3; m es 0 o 1, excepto que cuando m es 0, n es diferente de 0; X es CO, CHOH, CH=CH, S u O, excepto que cuando n es 0, X es diferente de S u O;  $R_2$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o alcanciloxi de 1 a 3 átomos de carbono; con hidrógeno y óxido de platino, alquilando después cuando  $R_1$  es hidrógeno para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la cual  $R'_1$  se define como antes, desesterificando opcionalmente cuando  $R_2$  es alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la cual  $R_2$  es hidroxilo y acilando opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_2$  es hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_2$  es alcanciloxi de 1 a 3 átomos de carbono y, cuando se desea, formar la sal

20

25

30

1 adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, por  
medios convencionales.

5 Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) en don-  
de  $R'_1$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o  $CH_2R_3$  en don-  
de  $R_3$  es alqueno de 2 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo  
de 3 a 6 átomos de carbono. Un grupo más preferido de com-  
puestos dentro de este último grupo preferido son aquellos  
de fórmula (I) en donde  $R_2$  es hidroximetoxi. Un grupo es-  
pecialmente preferido de compuestos intermediarios son aque-  
10 llos de fórmula (I) en donde  $R'_1$  es hidrógeno.

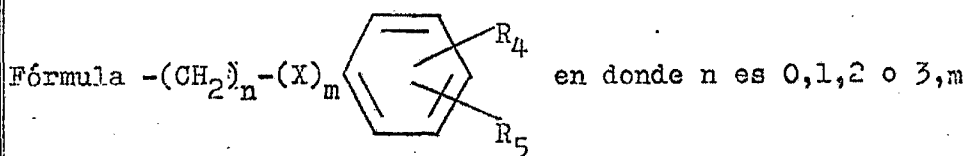
Según se utiliza a través de la presente memoria y  
en las reivindicaciones anexas, el término "alquilo de 1 a  
8 átomos de carbono" se refiere a cadenas tanto lineales -  
como ramificadas de 8 átomos de carbono o menos. Incluyen --  
15 ejemplos de grupos alquilo típicos de 1 a 8 átomos de carbo-  
no, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo,  
pentilo, 3-metilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 2-metilbutilo,  
3-etilpentilo, n-octilo, 2-metilheptilo, isoheptilo, 3-etil-  
hexilo, 1,3,3,-trimetilpentilo y grupos relacionados.

20 El término " $CH_2R_3$ " en el cual  $R_3$  es alqueno de 2 a  
7 átomos de carbono, se refiere a grupos alqueno tanto li-  
neales como ramificados, que tienen 8 o menos átomos de car-  
bono, incluyendo grupos tales como alilo, 3-butenilo, 2-pen-  
tenilo, 3-pentenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-3-penteni-  
25 lo, 3-isohexenilo, 2-etil-3-butenilo, 4-hexenilo, 3-metil-  
2-pentenilo, 3-octenilo, 2-isooctenilo, 2-isopropil-3-bute-  
nilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 5-heptenilo, 6-octenilo, 2-  
metil-3-heptenilo, y grupos alqueno relacionados.

30 Adicionalmente incluidos dentro de la definición de  
 $R'_1$  en la fórmula (I) está el grupo representado por  $CH_2R_3$ .

1 en el cual  $R_3$  es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.  
Dichos grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo,  
ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.  $R'_1$  puede también re-  
presentar grupos tales como 2-tetrahidrofurilmetilo, 3-tetra-  
5 hidrofurilmetilo, y 3-furilmetilo.

En la fórmula (I),  $R'_1$  puede también ser un grupo de



10 es 0 o 1, excepto que cuando m es 0, n es diferente de 0; X  
es CO, CHOH, CH-CH, S o O, excepto que cuando n es 0, X es  
diferente de S u O; y  $R_4$  y  $R_5$  independientemente son hidró-  
geno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o halógeno. En  
dicha fórmula, el término "alquilo de 1 a 3 átomos de car-  
15 bono", incluye metilo, etilo y propilo. "Halógeno" se re-  
fiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Incluyen ejemplos de  
 $R'_1$  típicos, representados por esta fórmula parcial, benci-  
lo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 3-metilbencilo, 4-cloro-  
bencilo, 2,4-dibromobencilo, 2-(2-metil-5-etilfenil)etilo,  
20 3-(4-isopropilfenil)propilo, benzoilmetilo, benzoiletilo,  
4-yodobenzoilmetilo, 2-metil-4-clorobenzoilmetilo, 2-fenil-  
2-hidroxi-etilo, 3-fenil-3-hidroxipropilo, 2-(4-fluorofenil)  
2-hidroxi-etilo, fenoximetilo, 3,5-dietilfenoximetilo, 3-fe-  
niltiopropilo, 2-metilfeniltiometilo, 3,5-diclorofeniltiome-  
25 tilo, 3-cloro-5-bromofeniltiometilo, y grupos relacionados.

Cuando  $R'_1$  en la fórmula (I) es hidrógeno, la posición  
2 no substituída, puede hacerse reaccionar adicionalmente  
mediante acilación y reducción (tambien cuando el enlace -  
1,7a se reduce o separadamente con zinc/ácido acético o por  
30 hidrogenación catalítica), o alquilación (particularmente -

1 para obtener el grupo en donde  $R'_1$  es  $CH_2R_3$ , en donde  $R_3$  es alqueno de 2 a 7 átomos de carbono).

Los compuestos de fórmula (I) son fácilmente asequibles por reducción del enlace  $\Delta$  1,7a de una 4a-aril-2-substituida-3,4,4a,5,6,7-hexahidro-2pirindina de fórmula (II) de conformidad con los procedimientos descritos con anterioridad, incluyen entre otros:

- 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-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;
- 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.

Según se anotó en la presente con anterioridad, son intermediarios muy importantes para preparar todos los derivados de pirindina de fórmula (I), los derivados de pirindina 2-no-substituido, aquellos en los cuales  $R'_1$  en la fórmula (I) es hidrógeno. Dichos compuestos pueden alquilarse o acilarse fácilmente en la posición 2 para proporcionar octahidropirindinas farmacológicamente activas de fórmula (I), o en el caso de los derivados N-acilados, para proporcionar -

1 intermediarios que se convierten fácilmente en los analgésicos  
cos activos de la fórmula (I). Es por lo tanto a menudo -  
deseable preparar, de conformidad con los procedimientos --  
descritos con anterioridad, 4a-aril-2-substituida-2,3,4,4a,  
5 5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas en donde el 2- substitu-  
yente es fácilmente separable para proporcionar los deriva-  
dos de octahidropirindina 2-no-substituidos correspondien-  
tes. Los grupos N-metilo y N-bencilo son fácilmente elimina-  
dos para producir el derivado de pirindina 2-no-substituido  
10 correspondiente. Los derivados de 2-metilpirindina puede -  
hacerse reaccionar con un éster de halogenoformiato tal como  
cloroformiato de fenilo o cloroformiato de etilo, para pro-  
ducir el carbamato correspondiente en la posición 2 de la -  
pirindina. Dicho carbamato se hace reaccionar entonces con  
15 una base acuosa tal como hidróxido de sodio, para efectuar  
la eliminación de la porción 2.carbamato y proporcionar de  
esta manera el derivado de pirindina 2-no-substituido corres-  
pondiente. Dicho método para la eliminación de un grupo N-  
metilo es el de Abel-Monen y Portoghese como se describe en  
20 J. Med. Chem., 15, 208 (1972).

Similarmente, las 4a-aril-2-bencil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-  
octahidro-1H-2-pirindinas mencionadas con anterioridad, se  
convierten fácilmente al derivado de pirindina 2-no-substi-  
tuido correspondiente mediante desbencilación simple. Dicha  
25 desbencilación puede lograrse mediante hidrogenación catalí-  
tica, utilizando por ejemplo un catalizador tal como paladio  
al cinco por ciento suspendido sobre carbón. Dichas reac-  
ciones de desbencilación son muy generales para preparar -  
aminas secundarias y se describen con detalle en Hartung y  
30 Simonoff, Org. Reactions, 7, 277 (1953), y por Leonard y

1 Fuji, J. Amer. Chem. Soc., 85, 3719 (1963).

Como puede verse fácilmente de la discursión anterior, los siguientes derivados de pirindina 2-no-substituidos representados por la fórmula (I), en donde R'<sub>1</sub> es hidrógeno, son también intermediarios importantes para la preparación de 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-pirindina;

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

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

15 Las 4a-aril-2-no-substituida-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas así preparadas pueden alquilarse mediante procedimientos normales para proporcionar derivados de pirindina 2-substituidos farmacológicamente activos, que pueden acilarse para proporcionar derivados que se convierten fácilmente a medicamentos analgésicos activos. Por ejemplo, una

20 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina puede alquilarse en la posición 2 mediante reacción con esencialmente cualquier derivado reactivo de un grupo alquilo. Dichos agentes de alquilación son compuestos de fórmula R'<sub>1</sub>-Z en donde R'<sub>1</sub> es el definido anteriormente, y Z esta seleccionado entre los grupos comúnmente conocidos como buenos grupos salientes. Los grupos más comúnmente conocidos como buenos grupos salientes, incluyen los halógenos, particularmente -

25 cloro, bromo y yodo, p-toluen-sulfonilo (tosilo); fenilsulfonilo, metanosulfonilo (mesilo), p-bromofenilsulfonilo -

30 (brosilo), y azido. Se notara que cuando se hace referencia

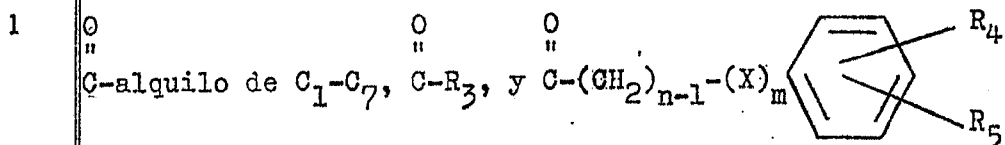
1 en la presente a un agente de alquilación que tiene la fórmula  $R'_1-Z$ , se pretende que la porción alquilo de dicho -  
agente de alquilación pueda derivarse por ejemplo por substitu-  
5 tituyentes insaturados, substituyentes arilo y substituyentes cicloalquilo. El término "agente de alquilación que -  
tiene la fórmula  $R'_1-Z$ ", incluye de esta manera compuestos  
tales como cloruro de metilo, bromuro de etilo, tosilato de  
5 metilheptilo, bromuro de alilo, yoduro de 4-hexenilo, bro-  
silato de 3-etil-4-pentenilo, cloruro de ciclopropilmetilo,  
10 yoduro de ciclobutilmetilo, mesilato de ciclohexilmetilo,  
bromuro de 3-tetrahidrofurilmetilo, azida de 2-furilmetilo,  
cloruro de 2 feniletilo, bromuro de 3-benzoilpropilo, azida  
de 2-(3-clorofeniltio)etilo, bromuro de fenoximetilo, bromuro  
de 3-isopropilfeniltiometilo, y grupos relacionados.

15 De esta manera, puede hacerse reaccionar una 4a-aril-  
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina con un agente de  
alquilación para proporcionar la 4a-aril-2-substituída-2,3,  
4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina correspondiente.  
Dicha reacción de alquilación es muy general y puede lograr  
20 se haciendo reaccionar la 4a-aril-octahidro-1H-2-pirindina  
apropiada con el agente de alquilación apropiado, preferi-  
blemente en un disolvente orgánico no reactivo. El agente  
de alquilación típicamente se utiliza en cantidades en ex-  
ceso, por ejemplo, de aproximadamente 0.5 a 2.0 de exceso  
25 molar con relación al derivado de pirindina. Los disolven-  
tes orgánicos no reactivos comúnmente utilizados en la reac-  
ción incluyen éteres tales como éter dietílico, dioxano,  
tetrahidrofurano, así como también disolvente tales como ben-  
30 ceno, diclorometano, dimetilformamida, sulfóxido dimetil,  
nitrometano y hexametilfosforotriamida. Se incorpora prefe-

1 riblemente una base en la reacción de alquilación para que  
actúe como un captador de ácido, ya que la reacción del de  
derivado de pirindina y el agente de alquilación, generalmen  
te se acompaña por la formación de un ácido tal como ácido  
5 clorhídrico o ácido p-toluensulfónico, que puede actuar --  
eliminando cualquier derivado de 2-pirindina sin reaccionar  
como sal. Las bases comúnmente utilizadas como captadores  
de ácido, en dicha reacción, incluyen bicarbonato de sodio,  
carbonato de potasio, hidróxido de sodio, trietilamina y pi  
10 ridina. Típicamente, se emplea aproximadamente una cantidad  
equivalente de base, sin embargo, pueden incorporarse, si se  
desea, cantidades en exceso. La reacción de alquilación nor  
malmente se lleva a cabo a una temperatura que varía aproxi  
madamente 50°C. a 200°C., y a dicha temperatura, la reacción  
15 normalmente es substancialmente completa en el transcurso de  
aproximadamente 1 a 10 horas; sin embargo, los tiempos de  
reacción mayores no son dañinos y pueden utilizarse, si se  
desea. El producto, típicamente se recupera agregando sim  
plemente agua al producto de reacción, y extrayendo después  
20 el producto de la misma con un disolvente orgánico inmisci  
ble con el agua tal como benceno, acetato de etilo, dicloro  
metano, éter dietílico, cloroformo o disolventes relaciona  
dos. Al separar el disolvente de los extractos, por ejemplo  
mediante evaporación a presión reducida, se obtiene el pro  
ducto la 4a-aril-2-substituida-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro  
25 1H-2-pirindina, dicho compuesto existe ya sea como un -  
aceite o como un sólido a temperatura ambiente. El producto  
así formado puede purificarse adicionalmente, si se desea,  
mediante procedimientos normales, incluyendo cromatografía,  
30 cristalización, destilación o alternativamente, dicho produc

1 to de pirindina puede convertirse en una sal de adición de  
ácido mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico.  
Dichas sales ordinariamente son sólidos altamente cristali-  
nos y se recristalizan fácilmente para proporcionar una sal  
5 sólida de alta pureza. Si se desea, dicha sal puede enton-  
ces tratarse con una base tal como hidróxido de sodio o car-  
bonato de potasio, rompiendo por lo tanto la sal para propor-  
cional la 4a-aril-2-substituída-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-  
1H-2-pirindina purificada como base libre.

10 Como se indicó en la presente con anterioridad, los de-  
rivados de pirindina 2-no-substituídos, a saber las 4a-aril-  
octahidro-1H-2-pirindinas-pueden convertirse en un derivado  
de pirindina 2-substituído, el cual es ya sea un agente far-  
macológicamente útil per se, o uno que puede convertirse -  
15 fácilmente en un agente farmacológicamente útil. Por ejem-  
plo la reacción de una 4a-aril-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-  
1H-2-pirindina con un agente de alquilación tal como yoduro  
de 2-benzoiletilo, proporciona la 4a-aril-2-(2-benzoiletil)-  
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina correspondiente,  
20 un analgésico activo. Si se desea, dicho compuesto puede -  
reducirse en la porción benzoilcarbonilo, por ejemplo, me-  
diante reacción con un agente reductor tal como hidruro de  
litio aluminio, para producir la 4a-aril-2-(3-hidroxi-3-fe-  
nil) propil 2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina co-  
25 rrespondiente, también un agente analgésico útil. Adicional-  
mente, puede acilarse un derivado de pirindina 2-no-substi-  
tuido con numerosos agentes de acilación para proporcionar  
un derivado de pirindina N-acilada correspondiente, un com-  
30 puesto de fórmula (I) en donde R'<sub>1</sub> sería



5    Dichas pirindinas N-aciladas, por reducci3n de la porci3n carbonilo, proporcionan derivados de pirindina 2-substitu3do de formula (I) que son analg3sicos activos. Incluyen - ejemplos de agentes de acilaci3n com3nmente utilizados, -  
10    cloruro de acetilo, cloruro de pentano3ilo, cloruro de 4-he xenofilo, bromuro de ciclobutilformilo, cloruro de 2-(tetra hidrofuril) formilo, bromuro de benzo3ilo, yoduro de fenoxia cetilo, cloruro de 3,4-dimetilfenilacetilo, cloruro de 3-(2-fluorfenil) propionilo, bromuro de feniltioacetilo, clo ruro de 4-fenil-3-butenofilo, anh3drido ac3tico, y anh3drido hexan3ico. La acilaci3n del derivado de pirindina 2-substi tu3do con un agente de acilaci3n tal como el anteriormente  
15    mencionado, se lleva a cabo haciendo reaccionar cantidades aproximadamente equimolares del derivado de pirindina y del agente de acilaci3n en un disolvente org3nico no reactivo, tal como diclorometano, etanol o tetrahidrofurano. La -  
20    reacci3n t3picamente utiliza una base tal como bicarbonato de sodio, carbonato de potasio u 3xido de propileno, para que sirva como captador de 3cido. La reacci3n se lleva a cabo mejor a una temperatura de aproximadamente -203. a 303C., y generalmente se completa en el transcurso de 1 a 8  
25    horas. El producto, por ejemplo, una 4a-aril-2-acilada-2, 3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina, se aisla f3cilmen te separando simplemente el disolvente de reacci3n mediante evaporaci3n. El producto as3 formado normalmente no se pu rifica ulteriormente, sino que en lugar de 3sto se reduce  
30    inmediatamente para proporcionar una 4a-aril-2-substitu3da-

1 2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina de fórmula (I).  
Dicha reducción del grupo N-acilcarbonilo, puede lograrse  
mediante reacción del derivado de pirindina acilado con un  
agente de reducción tal como hidruro de litio aluminio o  
5 mediante hidrogenación catalítica, o por reducción del enla  
ce  $\Delta$  1,7a con óxido de platino e hidrógeno.

Se reconocerá adicionalmente, que pueden hacerse aún  
otras modificaciones sobre ciertas 4a-aril-2-substituída-2,  
3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas de fórmula (I).  
10 Por ejemplo, mientras un derivado de 4a-arilpirindina en -  
donde el grupo arilo es una porción 4-hidroxifenilo puede  
prepararse partiendo de una 2-(3-hidroxifenil)-2-etoxicarbo  
nilmetilciclohexanona, y modificando dicho compuesto de con  
formidad con los diversos procedimientos discutidos en la  
15 presente con anterioridad, pudiera ser preferible preparar  
una 4a-(3-metoxifenil)-2-substituída-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octa  
hidro-1H-2-pirindina, y después convertir el grupo 3-metoxi  
de dicho substituyente 4a-arilo en un grupo hidroxil. Dicha  
conversión se logra fácilmente la reacción de un derivado de  
20 4a-(3-metoxifenil)pirindina con ácido bromhídrico en ácido  
acético. Dicha reacción es muy general para la conversión  
de un grupo metoxifenilo a un grupo hidroxifenilo. El grupo  
hidroxil de dichas 4a-(3-hidroxifenil)pirindinas, si se desea,  
puede acilarse con agentes de acilación alcanólicos de 1 a  
25 3 átomos de carbono comunes, por ejemplo cloruro de acetilo  
o anhídrido propiónico, proporcionando por lo tanto, los de  
rivados de 4a-(3-alcanoiloxifenil) pirindina correspondien  
tes.

30 Según se puntualizó anteriormente, los derivados de  
4a-aril-2-substituída-octahidro-1H-2-pirindina, pueden hacer

1 se reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico, para pro-  
porcionar una sal cristalina que puede purificarse median-  
te cristalización y que, entonces, puede convertirse nueva-  
mente en la base libre de pirindina mediante tratamiento con  
5 una base adecuada, tal como hidróxido de sodio. Ciertas sa-  
les de adición de ácido están comprendidas dentro del alcan-  
ce de la fórmula (I). Específicamente se incluyen en la  
presente las sales de adición de ácido farmacéuticamente  
aceptables, no tóxicas, de las bases de pirindina que se  
10 describieron en la presente con anterioridad. Dichas sales  
de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables,  
se preparan haciendo reaccionar una 4a-aril-2-substituida-  
octahidro-1H-2-pirindina de fórmula (I) con un ácido orgáni-  
co o inorgánico. Los ácidos comúnmente utilizados para pre-  
15 parar las sales de adición de ácido farmacéuticamente acep-  
tables de fórmula (I), incluyen los ácidos halogenhídricos,  
tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, y el  
ácido yodhídrico, así como también ácidos tales como el sul-  
fúrico, el fosfórico, el nítrico, el perclórico, el fosforo-  
20 so, el nitroso, y ácidos relacionados. Los ácidos orgánicos  
comúnmente utilizados para preparar las sales de adición de  
ácido farmacéuticamente aceptables de las pirindinas de fór-  
mula (I) incluyen el acético, el propiónico, el p-toluensul-  
fónico, el cloroacético, el maléico, el tartárico, el suc-  
25 cínico, el oxálico, el cítrico, el láctico, el palmítrico,  
el esteárico, el benzóico, y ácidos relacionados. Las sa-  
les de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de  
fórmula (I) pueden prepararse convenientemente, disolviendo  
30 simplemente una 4a-aril-2-substituida-octahidro-1H-2-pirin-  
dina en un disolvente adecuado tal como éter dietílico,

1 acetato de etilo, acetona o etanol, y agregando a dicha so-  
lución ya sea una cantidad equivalente o bien un exceso de  
un ácido adecuado. La sal así formada normalmente cristali-  
za en la solución y puede recuperarse mediante filtración, y  
5 consecuentemente está lista para emplearse como un agente  
farmacológico o puede purificarse después mediante recrista-  
lización en disolventes comunes tales como acetona y meta-  
nol.

10 La siguiente lista es representativa de trans-4a-aril-  
2-substituida-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas,  
de los compuestos que quedan comprendidos dentro del alcan-  
ce de la fórmula (I).

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

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

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

20 4a-(3-propoxifenil)-2-(2,3-dimetil-4-hexenil)-2,3,4,  
4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-pirindina;

acetato de 4a-fenil-2-(5-heptenil)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-  
octahidro-1H-2-pirindinio;

oxalato de 4a-(3-hidroxifenil)-2-ciclopentilmetil-2,  
3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio.

25 4a-(3-etoxifenil)-2-(2-tetrahidrofurilmetil)-2,3,4,4a,  
5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina;

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

30 succinato de 4a-(3-hidroxifenil)-2-(2-metilfenoxime-  
til)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro,1H-2-pirindinio;

- 1           4a-(3-metoxifenil)-2-(3,5-diclorobenzoilmetil)-2,3,  
4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina;
- 5           yoduro de 4a-(3-etoxifenil)-2-[3-(3-metil-4-bromofe-  
nil)-3hidroxi-propil]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirin-  
dinio;
- perclorato de 4a-fenil-2-[3-(2-etil-6-metilfeniltio)-  
propil]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio;
- 4a-(3-hidroxifenil)-2-[2-(3,4-dibromofenil)-2-hidroxi-  
etil]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinas;
- 10          citrato de 4a-fenil-2-(3-feniltio)propil-2,3,4,4a,5,  
6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio;
- 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-(2fenil-2-hidroxi-etil)-  
15          2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio;
- metansulfonato de 4a-fenil-2-[2(4-clorofenil)-2-hidro-  
xi-etil]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio;
- 4a-(3-hidroxifenil)-2-[3-(2-cloro-3-bromofenil)-3-  
20          hidroxipropil]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindi-  
na;
- cloruro de 4a-(3-propoxifenil)-2-(2-etilbenzoiletil)-  
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio;
- 4a-(3-etoxifenil)-2-[3-(2-clorofeniltio)propil]-2,  
3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina;
- 25          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-dietilfe-  
noxi)-etil]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio.
- 30          Se notará que los compuestos de fórmula (I) tienen 2  
centros asimétricos, a saber la posición 4a y la posición

1 7a. Esta invención comprende tanto los isómeros separados  
y las mezclas racémicas de tales compuestos que son farmacolo-  
lógicamente útiles como medicamentos antagonistas o analgés-  
sicos agonistas. Sin embargo, únicamente son pretendidos  
5 por la misma, los isómeros trans de fórmula (I), de manera  
que, el grupo 4a-arilo- está orientado en el lado opuesto  
del plano de la molécula del átomo de hidrógeno 7a. Esta  
invención, consecuentemente, comprende los isómeros trans,  
ópticamente activos, individuales, farmacológicamente acti-  
vos, además de la mezcla racémica de los isómeros trans.

10 Dicho par racémico de trans-octahidropirindinas pueden se-  
pararse en sus estereoisómeros componentes mediante procedi-  
mientos bien conocidos en la técnica. En el caso de que -  
toda la actividad farmacológica útil resida en un estereo-  
isómero el racémico de es aún útil porque contiene como --  
15 parte constituyente, el isómero farmacológicamente activo.

El procedimiento para preparar los isómeros 4a, 7a-  
trans, de fórmula (I), comprende la hidrogenación catalíti-  
ca de 4a-aril-hexahidropirindina, de la fórmula (II), espe-  
20 cíficamente una pirindina que tiene un doble enlace en la  
posición 1,7a. Dicha hidrogenación generalmente se lleva  
a cabo haciendo reaccionar una 4a-pirindina con hidrógeno,  
en presencia de un catalizador tal como óxido de platino.  
La hidrogenación típicamente se lleva a cabo en un disolven-  
te tal como metanol o etanol, y rutinariamente se completa  
25 en el transcurso de aproximadamente una a ocho horas, cuando  
se lleva a cabo a aproximadamente 25°C., a una presión de  
hidrógeno de aproximadamente  $2,74 \times 10^6$  a  $5,48 \times 10^6$  dinas/  
cm<sup>2</sup>. La hidrogenación típicamente proporciona una mezcla  
30 de isómero 1,7a-trans y del isómero 1,7a-cis; sin embargo,

1 generalmente predomina el isómero trans. La separación de  
los isómeros puede efectuarse fácilmente mediante cristali-  
zación y formación de sal. Por ejemplo, la mezcla racémica  
de las octahidropirindinas, puede convertirse en una sal -  
5 adecuada tal como la sal maleato o la sal pirato y el race-  
mato cis normalmente cristaliza primero en disolventes tales  
como éter dietílico y éter diisopropílico, y consecuentemen-  
te, puede separarse del trans mediante filtración. El race-  
mato trans puede entonces recuperarse del filtrado y puri-  
10 ficarse mediante recristalización.

La preparación de las 4a-aril-octahidropirindinas de  
fórmula (I) requiere productos de partida, algunos de los  
cuales son hasta ahora desconocidos y no son fácilmente -  
asequibles. Por ejemplo, el método preferido anteriormente  
15 descrito para preparar trans-4a-aril-2-substituida-3-4,4a,  
5,6,7-hexahidro-2-pirindinas requiere de las 4a-aril-2-subs-  
tituida-3,4,4a,5,6,7-hexahidro-2-pirindinas correspondientes  
esto es, las 1,7a-hexahidropirindinas. Dichos compuestos  
pueden prepararse condensando fenil-litio o un fenil-litio  
20 3-substituido con una 1-alquil-4-piperidona para proporci-  
onar la correspondiente 1-alquil-4-fenil- o fenil sustituido-  
4-hidroxipiperidina. La deshidratación del derivado 4-hidro-  
xipiperidina produce una 1-alquil-4-aril-1,2,3,6-tetrahidro-  
pirina. El derivado de tetrahidropiridina se hace reac-  
25 cionar después con un dihalogenuro de propileno tal como  
bromuro de 3-cloropropilo, para producir una 1-alquil-4-  
aril-4- (3-halogenopropil)-1,2,3,4,-tetrahidropiridina, que  
se cicla entonces fácilmente mediante reacción con yoduro  
de sodio en acetonitrilo, para proporcionar la 4a-aril-2-  
30 alquil-3,4,4a,5,6,7-hexahidro-2-pirindina.

1 Ciertas 4a-anil-2-substituida-octahidro-1H-2-pirindinas de fórmula (I) han encontrado utilidad en el tratamiento del color, y consecuentemente, pueden utilizarse para  
5 efectuar analgesia en un sujeto que sufra de dolor y que necesite de tratamiento. Adicionalmente, se ha encontrado que los derivados de pirindina de fórmula (I) posee propiedades tanto agonista analgésica como antagonista analgésica y como tales son capaces de producir analgesia en un mamífero mientras que al mismo tiempo, debido a la actividad antagonista analgésica tienen una incidencia grandemente disminuída en cuanto a la posibilidad de adición. Dicha capacidad de los compuestos descritos en la presente para provocar efectos agónisticos analgésicos, así como también efectos antagonísticos analgésicos en los mamíferos, es de esta  
10 manera, responsable de una disminución en cualquier propiedad de adición a un medicamento particular causado por su acción analgésica similar a la de los opiáceos. Los compuestos, son de esta manera valiosos, ya que producen analgesia con únicamente una posibilidad de dependencia física  
15 mínima. Algunos de los compuestos son además útiles para combatir los efectos indeseables producidos por los opiáceos tales como la morfina.

25 La actividad analgésica poseída por los compuestos de fórmula (I), se han determinado probando dichos compuestos en análisis sobre animales normales ordinariamente utilizados para medir la actividad analgésica atribuible a los compuestos de prueba. Dicho análisis incluye la prueba de contorsión del ratón y el análisis de sacudimiento de la cola de la rata. El análisis de la contorsión del ratón  
30 se lleva a cabo como sigue:

1           Se utilizan ratones macho albino de la cepa estándar  
cox que pesan de 20 a 22g. y que se dejaron toda la noche en  
ayunas. La contorsión, que se caracteriza por la contrac-  
5           ción de la musculatura abdominal, la extensión de las patas  
traseras y la rotación del tronco, se induce mediante la ad-  
ministración intraperitoneal de 55mg/Kg. de ácido acético  
(0,55 por ciento). Cada grupo de tratamiento consiste de 5  
10           ratones. El número total de contorsiones para el grupo de  
tratamiento se determina en un período de observación de 10  
minutos, empezando 5 minutos después de la administración  
de ácido acético. Los grupos de prueba tienen totales de  
200 a 350 contorsiones por período de observación. Los gru-  
pos experimental y de control se comparan y se calcula el  
porcentaje de inhibición como sigue:

15

$$\% \text{ de Inhibición} = 100 - \left( \frac{\text{Total experimental}}{\text{Total control}} \right) \times 100$$

Los compuestos de prueba se administran a 100 mg/Kg.  
por la ruta oral, a 30, 90 y 180 minutos y por la ruta sub-  
20           cutánea, 30 minutos antes de la administración intraperito-  
neal de ácido acético.

Un segundo análisis normal en cuanto a actividad anal-  
gésica es el análisis del sacudimiento de la cola de la rata  
que se lleva a cabo como sigue:

25           Se utilizan ratas hembra Sprague-Dawley que pesan 70-  
80g. que se habíandejado en ayunas toda la noche. Después  
del tratamiento con el vehículo de administración o el com-  
puesto de prueba, el animal se coloca en un sujetador de  
plexiglass. Se coloca un alambre de resistencia nichrome  
30           entre dos tubos de cobre en forma de V, que sirven como apo

1 yo para la cola. La cola de la rata se coloca en el apoyo  
de la cola y el alambre de nichrome se calienta haciendo -  
pasar corriente eléctrica (corriente alterna) a través del  
mismo. El calor radiante del alambre se hace aversivo a -  
5 una rata normal en el transcurso de 6-7 segundos, y la rata  
intenta "sacudirla", alejándola del calor. El tiempo trans-  
currido desde la iniciación de la corriente en el alambre  
hasta la "sacudida" del cuerpo de la rata se registra como  
tiempo de reacción de sacudida de la cola. El tiempo de -  
10 reacción de sacudida de la cola promedio de un grupo trata-  
do con medicamento se compara con el tipo de reacción pro-  
medio de un grupo tratado con vehículo (control) utilizando  
el test "t" de student para un significado estadístico.  
Estos son usualmente 5 animales por grupo de tratamiento.  
15 El tiempo de reacción promedio  $\pm$  E.S. de un grupo de con-  
trol típico es de  $6.85 \pm 0,3$  segundos.

En el análisis de la contorsión del ratón, se obtu-  
vieron las D.E. 50 (dosis mg/kg) que disminuye el número de  
observaciones de contorsión en 50%, 30 minutos después de  
20 la administración, comparado con los controles, para los  
compuestos de fórmula (I) y se muestran en la tabla I.  
También, en el análisis del sacudimiento de la cola de la  
rata, se obtuvieron las siguientes D.E. (dosis efectiva  
(mg/Kg) que provoca un incremento de 2 segundos en el tiem-  
25 po de reacción determinado después de 30 minutos) para los  
compuestos de fórmula (I) y se muestran también en la tabla  
I.

Cuadro I

Ejemplo Numero	Contorsión (mg/kg)		Sacudimiento de la cola de la rata (seg)	
	<u>S.C.</u>	<u>Oral</u>	<u>S.C.</u>	<u>Oral</u>
1	12,1	25,5	2,52 ‡	2,88 ‡
3	2,32	4,8	—	—
4	0,94	4,8	2,80	2,20

‡ Diferencia en el incremento en el tiempo de reacción de 10 mg/kg. (30 min) del control.

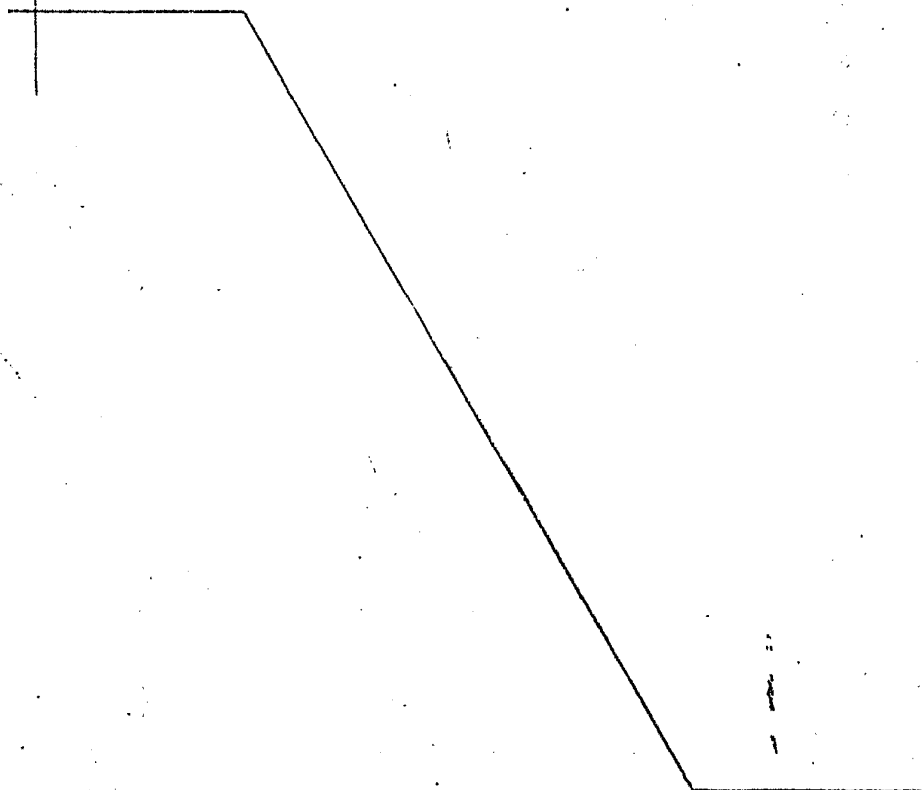
Diferencia en el incremento en el tiempo de reacción 0,5 mg/kg. (30 min) del control.

15

20

25

30



1 Las 4a-aril-2-substituida-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-  
1H-2-pirindinas de fórmula (I) son de esta manera útiles .  
como analgésicos en mamíferos tales como los seres humanos.  
Estos compuestos pueden administrarse a los mamíferos ya sea  
5 por la vía oral o parenteral. Generalmente, se prefiere -  
utilizar una sal de adición de ácido farmacéuticamente acep  
table del derivado de pirindina cuando la dosis es por la  
ruta oral, ya que dichas sales se formulan fácilmente para  
una administración oral idónea. Por ejemplo, uno o más com  
10 puestos farmacológicamente activos de fórmula (I), ya sea  
como base libre o como una sal de adición de ácido farmacéu  
ticamente aceptable, se formularán para administración oral,  
mezclando dichos compuestos con numerosos diluyentes, exci-  
pientes o portadores comúnmente utilizados. Incluyen ejem-  
15 plos de dichos diluyentes y excipientes comúnmente empleados  
en las preparaciones farmacéuticas, polvo de almidón, saca-  
rosa, celulosa, estearato de magnesio, lactosa, sulfato de  
calcio, benzoato de sodio y diluyentes relacionados. Dichas  
composiciones pueden moldearse en tabletas o alojarse en -  
20 cápsulas enchufables de gelatina para una administración  
conveniente. Si se desea, los compuestos activos de fórmu  
la (I) pueden combinarse adicionalmente con uno o más agen  
tes conocidos para efectuar analgesia tales como cafeína,  
acetaminofeno y propoxifeno.

25 Los compuestos activos de fórmula (I) adicionalmente  
pueden formularse como soluciones, suspensiones y emulsio-  
nes acuosas o no acuosas, estériles, para administración  
parenteral conveniente. Los vehículos no acuosos, convenien  
temente utilizados en dichas formulaciones incluyen propil  
30 énglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, así

1 como también varios ésteres orgánicos tales como oleato de  
etilo. Las soluciones acuosas útiles para administración -  
oral y parenteral incluyen solución salina isotónica.

5 La dosis precisa de ingrediente activo esto es, la  
cantidad de una o más de 4a-aril-2-substituida-octahidro-  
1H-2-pirindinas de fórmula (I) administradas a un mamífero,  
tal como un ser humano, por ejemplo, pueden variarse sobre  
una escala relativamente amplia, siendo necesario que la -  
formulación constituya una proporción de uno o más ingredien-  
10 tes activos de fórmula (I) de manera que se obtendrá una do-  
sis adecuada. Dicha dosis adecuada dependerá del efecto te-  
rapeútico particular deseado, de la vía de administración  
particular que se está utilizando y de la duración del tra-  
tamiento así como también del estado preciso que se está  
15 tratando. Típicamente, las dosis de los compuestos activos  
de fórmula (I) variará de aproximadamente 1,0 a 25 mg/kg. de  
peso del cuerpo del animal por día, apropiadamente divididas  
para administración de 1 a 4 veces por día. Las dosis ora-  
les preferidas, generalmente variarán de aproximadamente 2  
20 a 50 mg/kg.

A fin de demostrar más completamente el alcance de los  
compuestos de fórmula (I) y sus productos de partida, se pro-  
porcionan los siguientes ejemplos a modo de ilustración.

#### PRODUCTOS DE PARTIDA

##### Ejemplo A

25 Se agitó a  $-25^{\circ}\text{C}$ ., durante 20 minutos, una solución de  
159 ml. de n-butil-litio en 100 ml. de hexano que contienen  
47.7 g. de 3-metoxibromobenceno, y después se calentó a tem-  
peratura ambiente y se agitó durante una hora para propor-  
30 cionar 3-metoxifenil-litio. La mezcla de reacción se enfrió

1 a 10°C., y se agitó mientras se agregaba gota a gota duran  
te 30 minutos, una solución de 50 g. de 1-metil-4-piperido  
na en 100 ml. de éter dietílico. Después de la adición com  
5 pleta, la mezcla de reacción se agitó durante dos horas, y  
después se diluyó con 50 ml. de solución acuosa saturada de  
cloruro de sodio. La solución se extrajo varias veces con  
éter dietílico, y los extractos etéreos se combinaron y se  
concentraron a sequedad para proporcionar 38 g. de 1-metil-  
4-hidroxi-4-(3-metoxifenil) piperidina

10

Ejemplo B

15

20

25

A una solución agitada de 200 ml. de 50 g. de pentóxi  
do de fósforo en ácido metanosulfónico, se agregaron en por  
ciones, durante cuatro minutos, 59 g. de 1-metil-4-hidroxi-  
4-(3-hidroxifenil)piperidina. La reacción fue exotérmica,  
y la temperatura se elevó a 70°C. Después de la adición  
completa del derivado de piperidina, la mezcla de reacción  
se agregó a 200 g. de hielo, y la mezcla acuosa se alcali-  
nizó mediante la adición de hidróxido de sodio. La mezcla  
alcalina se extrajo varias veces con éter dietílico, y los  
extractos etéreos se combinaron, se lavaron con agua, se  
secaron y el disolvente eliminado por evaporación a presión  
reducida para proporcionar 44,7 g. del producto como un --  
aceite. El aceite así formado se destiló para proporcionar  
1-metil-4-(3-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, P.E.  
123-138°C. a 0,1 mm. de Hg.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{17}NO$ .

Teórico: C, 76,81; H, 8,43; N, 6,89.

Encontrado: C, 76,52; H, 8,15; N, 6,67.

30

Ejemplo C

A una solución fría agitada (-5 a -10°C) de 25 g. de

1 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 450 ml. de tetrahidrofurano, se agregaron gota a gota, durante treinta minutos 90 ml. de n-butil litio 1,6 molar en hexano. Después de la adición completa, la solución se agitó durante

5 diez minutos a  $-10^{\circ}\text{C}$ ., y después se enfrió a  $-30^{\circ}\text{C}$ .. La solución fría se agregó después gota a gota durante veinte minutos a una solución agitada de 73,3 g. de bromuro de 3-cloropropilo en 300 ml. de éter dietílico enfriado a  $-50^{\circ}\text{C}$ .. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se calentó a  $-20^{\circ}\text{C}$ ., y se diluyó con 500 ml. de cloruro de sodio acuoso saturado que se había enfriado a  $0^{\circ}\text{C}$ .. La capa orgánica, se separó, se lavó con agua, y el producto se extrajo de la misma con 1200 ml. de ácido clorhídrico 1N. La capa acuosa ácida se lavó con éter dietílico y después se alcalinizó mediante la adición gota a gota de hidróxido de sodio concentrado acuoso. La solución alcalina se extrajo varias veces con éter dietílico, y los extractos etéreos se combinaron, se lavaron con agua y se secaron. La evaporación del disolvente a  $10^{\circ}\text{C}$ ., produjo un aceite que se disolvió en

15 2500 ml. de acetonitrilo conteniendo 52,5 g. de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante veinticuatro horas, después de este tiempo el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El producto crudo así formado se disolvió en una mezcla de 800

20 ml. de hidróxido de sodio 1N y 1000ml. de éter dietílico, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 45 minutos. La capa etérea se separó entonces, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó. La eliminación del disolvente por evaporación a presión reducida, dió origen al producto

25 como un aceite, que por destilación proporcionó 21,5 g. de

30

1 4a-fenil-2-metil-3,4,4a,5,6,7-hexahidro-2-pirindina. P.E.  
110-112°C. a 0,075 mm. de Hg.

Análisis calculado para  $C_{15}H_{19}N$

Teórico: C, 84,46; H, 8,98; N, 6,57

5 Encontrado: C, 84,75; H, 8,72; N, 6,28

Ejemplo D

10 Siguiendo el procedimiento establecido en el Ejemplo  
C., se hizo reaccionar 1-metil-4-(3-metoxifenil)-1,2,3,6,-  
tetrahidropiridina con bromuro de 3-cloropropilo y yoduro  
de sodio, para producir 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-3,4,4a,  
5,6,7-hexahidro-2-pirindina. P.E. 132-134°C. a 0,1 mm. de  
Hg.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{22}NO$

Teórico: C, 78,97; H, 8,70; N, 5,76.

15 Encontrado: C, 76,58; H, 8,28; N, 5,36.

m/e: teórico 243: encontrado 243.

PRODUCTOS FINALES

Ejemplo 1

20 Se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas,  
bajo una atmósfera de hidrógeno de  $4.13 \times 10^6$  dinas/cm<sup>2</sup>, una  
solución de 5,0 g. de 4a-fenil-1-metil-3,4,4a,5,6,7-hexahi-  
dro-2-pirindina en 50 ml. de etanol, conteniendo 500 mg. de  
óxido de platino. La mezcla se filtró entonces, y el disol-  
25 vente se separó del filtrado mediante evaporación para pro-  
porcionar un aceite el cual mostró, por resonancia magnéti-  
ca nuclear y por cromatografía de líquido a alta presión,  
consistir de aproximadamente cuarenta por ciento de cis-4a-  
fenil-1-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina y  
aproximadamente sesenta por ciento del isómero trans corres-  
30 pondiente. La mezcla se disolvió en 50 ml. de éter dietíli

1 co y se aciduló mediante la adición de una solución satura-  
da de ácido bromhídrico disuelto en éter dietílico. Al con-  
centrar la solución etérea ocurrió la cristalización. La  
mezcla se filtró y el precipitado se recrystalizó en 30 ml.  
5 de isopropanol, y 70 ml. de éter diisopropílico para produ-  
cir 2,6 g. de bromuro de cis-4a-fenil-1-metil-2,3,4,4a,5,6,  
7,7a-octahidro-1H-2-piridindinio.

10 El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se di-  
solvió en agua. La solución acuosa se alcalinizó mediante  
la adición de hidróxido de sodio 1N, y la solución alcalina  
se extrajo con éter dietílico. Los extractos etéreos se  
combinaron, se lavaron con agua y se secaron. La separación  
del disolvente mediante evaporación a presión reducida pro-  
dujo 2,57 g. de trans-4a-fenil-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-  
15 octahidro-1H-2-pirindina.

El derivado de trans-pirindina se disolvió en 120ml.  
de etanol y se hizo reaccionar con 276 g. de ácido pícrico  
para proporcionar 2,7 g. de picrato de trans-4a-fenil-2-  
metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio. P.F.  
20 167-168°C.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{24}N_4O_7$

Teórico: C, 56,75; H, 5,44; N, 12,61

Encontrado: C, 56,99; H, 5,65; N, 12,46

#### Ejemplo 2

25 La preparación descrita en el ejemplo 1, se repitió  
excepto que el derivado de trans-pirindina se hizo reac-  
cionar con ácido maléico y se aisló como maleato de trans-  
4a-fenil-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindinio  
P.F. 113-114°C.

30 Análisis calculado para  $C_{19}H_{25}NO_4$ .

1 Teórico: C, 68,86; N, 7,60; N, 4,23

Encontrado: C, 68,66; H, 7,82; N, 3,98

Ejemplo 3

5 Siguiendo el procedimiento establecido en el ejemplo  
1, se hidrogenó 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-3,4,4a,5,6,7-  
hexahidro-2-pirindina sobre óxido de platino para proporcio-  
nar una mezcla de 60:40 de trans-4a-(3-metoxifenil)-2-metil-  
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina y el isómero cis  
correspondiente. El isómero trans se cristalizó como la sal  
10 picrato. El isómero trans se aisló como base libre, a saber  
trans-4a(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-  
1H-2-pirindina. P.F. 40-43°C.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{23}NO$ .

Teórico: C, 78,43; H, 9,45; N, 5,71.

15 Encontrado: C, 78,26; H, 9,31; N, 5,61.

Ejemplo 4

20 Se agitó y se calentó a reflujo durante quince horas,  
una solución de 3,5 g. de trans-4a-(3-metoxifenil)-2-metil-  
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina en 35 ml. de áci-  
do acético glacial que contiene 35 ml. de ácido bromhídrico  
al 15 por ciento. La mezcla de reacción se enfrió entonces  
a temperatura ambiente y se diluyó con 100 ml. de agua helada.  
La solución acuoso-ácida se alcalinizó mediante la adición  
de hidróxido de sodio concentrado a un pH de 9,8, y la  
25 solución acuosa alcalina se extrajo varias veces con éter  
dietílico. Los extractos etéreos se combinaron, se lavaron  
con agua y se secaron. La separación del disolvente median-  
te evaporación a presión reducida produjo 1,8 g. del produc-  
to como sólido. El sólido así formado se recrystalizó en  
30 150 ml. de acetato de etilo para proporcionar 1,65g. de --

1 trans-4a(3-hidroxifenil)2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octrahi-  
dro-1H-2-pirindina. P.F. 192-194°C.

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO

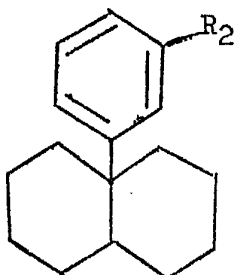
Teórico C, 77,88; H, 9,15; N, 6,05

5 Encontrado: C, 77,48; H, 8,71; N, 5,67

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

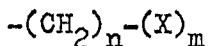
REIVINDICACIONES

10 1.- Un procedimiento para preparar derivados de trans  
pirindina de fórmula general



(I)

15 en donde: R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de car-  
bono, CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub> ó

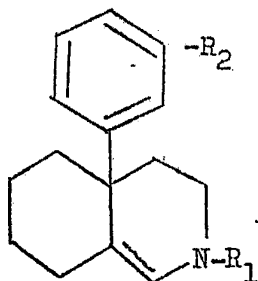


25 en la cual: R<sub>3</sub> es alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, ci-  
cloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, furilo o tetrahidro-  
furilo; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente son hidrógenos, alquilo  
de 1 a 3 átomos de carbono, o halógeno; n es 0, 1, 2 ó 3; m  
es 0 ó 1, excepto que cuando m es 0, n es diferente de 0; X  
es CO, CHOH, CH=CH, S u O, excepto que cuando n es 0, X es  
30 diferente de S u O; R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1  
a 3 átomos de carbono o alcanoiloxi de 1 a 3 átomos de car-  
bono; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente

1 aceptables; cuyo procedimiento comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

5

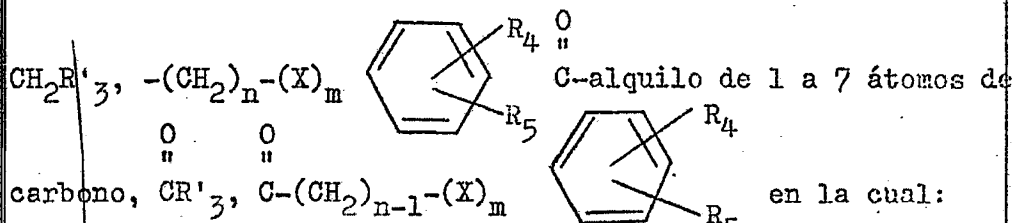


(II)

10

en donde:  $R_1$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

15



20

$R'_3$  es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, furilo o tetrahydrofurilo;  $R_4$  y  $R_5$  independientemente son hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o halógeno; n es 0, 1, 2 ó 3; m es 0 ó 1 excepto que cuando m es 0, n es diferente a 0; X es CO, CHOH, CH=CH, S u O, excepto que cuando n es 0, X es diferente de S u O;  $R_2$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcanoiloxi de 1 a 3 átomos de carbono; con hidrógeno y óxido de platino;

25

b) si se desea y cuando  $R_1$  es hidrógeno, someter a reacción de alquilación el producto de la etapa anterior;

c) opcionalmente, convertir los grupos  $R_2$  en otros grupos  $R_2$  comprendidos dentro de las definiciones y, si se desea, formar las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos obtenidos.

30

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R_1$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o  $CH_2R'_3$ , en don-

1 de R<sub>3</sub> es alqueno de 2 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R<sub>2</sub> es hidroxilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono.

5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde R<sub>2</sub> es metoxi..

5.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde R<sub>2</sub> es hidroxilo.

10 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es hidrógeno.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

15 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido trans-4a-fenil-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-pirindina, y el compuesto de la fórmula (II) es 4a-fenil-1-metil-3,4,4a,5,6,7-hexahidro-2-pirindina.

20 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es trans-4a(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina y el compuesto de la fórmula (II) es 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-3,4,4a,5,6,7-hexahidro-2-pirindina.

25 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido trans-4a-(3-hidroxifenil)-2-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-2-pirindina, el compuesto de fórmula (II) es 4a-(3-metoxifenil)-2-metil-3,4,4a,5,6,7-hexahidro-2-pirindina y se deseterifica el producto de la etapa a) con ácido acético glacial y ácido bromhídrico.

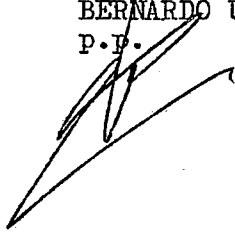
30 11.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

1 UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TRANSPIRINDINA.

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

5

Madrid, 27 de Diciembre de 1978  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.



10

15

20

25

30