



PATENTE DE INVENCION

Case 6103/I 37/II/MK.

343169

Memoria Descriptiva

sobre:

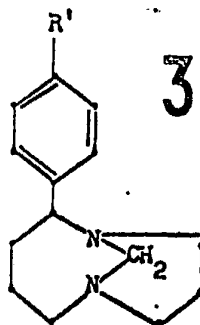
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,5-DIAZABICICLO [4,3,1]
DECANOS".-

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La presente invención se relaciona con un proce-
dimiento de obtención de 1,5-diazabicyclo [4,3,1]
decanos, de fórmula general I,

19 JUL 1967

6103/I



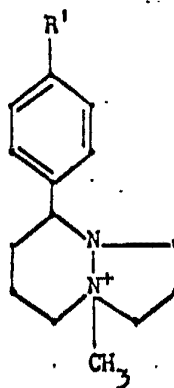
343169

I

en la que R' significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi que contenga de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de cloro,

y sus sales de adición de ácido.

5 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula general II,



II

en la que R' tiene el significado arriba indicado, y

10

X significa un átomo de cloro, bromo o yodo,

con un alcóxido de metal alcalino inferior, y luego se convierte opcionalmente el compuesto resultante de fórmula general I en una sal de adición de ácido del mismo mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.



343169

Los compuestos de fórmula I tienen átomos de carbono
asimétricos y, por lo tanto, también pueden ser obtenidos en forma
ópticamente activa. Los compuestos ópticamente activos de fórmula
general I y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse separando
5 compuestos de fórmula general I en sus formas ópticamente activas y
luego convirtiendo opcionalmente los compuestos ópticamente activos
resultantes de fórmula general I en sus sales de adición de ácido
mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

En un método preferido para producir los compuestos de
10 fórmula general I, se trata un compuesto de fórmula general II en un
disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,
por ejemplo un alcohol alifático, por ejemplo metanol, etanol o

- 4 -
343169

19 11 1967



6103/I

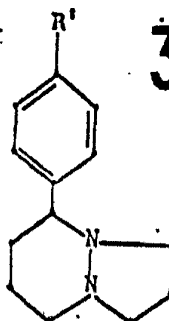
propanol, a una temperatura entre 50° y 125°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución, con un alquilato de metal alcalino, por ejemplo metilato o etilato de sodio, de litio o de potasio, con lo cual ocurre sorprendentemente la formación del diaza-
5 biciclononano con puente de fórmula general I .

Los compuestos resultantes de fórmula general I pueden ser aislados de la mezcla de reacción en forma de por sí conocida, por ejemplo separando el disolvente usado para la reacción en un vacío, tratando el residuo con agua helada, extrayendo el producto resultante
10 con un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloroformo, y separando el cloroformo en un vacío. Los compuestos de fórmula general I pueden ser purificados en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante formación de sales. Los compuestos de fórmula general I pueden ser liberados de las sales resultantes en forma de por sí conocida.

15 Los compuestos resultantes de fórmula general I pueden luego convertirse opcionalmente en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

Los compuestos ópticamente activos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido pueden, por ejemplo, obtenerse haciendo
20 reaccionar los compuestos de fórmula general I producidos de acuerdo con el invento con un ácido ópticamente activo, separando los pares de sales diastereoméricas resultantes y tratando los pares de sales separados con bases inorgánicas acuosas diluidas para dar los compuestos ópticamente activos de fórmula general I . Estos se convierten
25 luego opcionalmente en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

Los compuestos de fórmula general II pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general III,



343169

III

en la que R' tiene el significado arriba indicado,
 con un compuesto de fórmula general IV,



IV

en la que X tiene el significado arriba indicado.

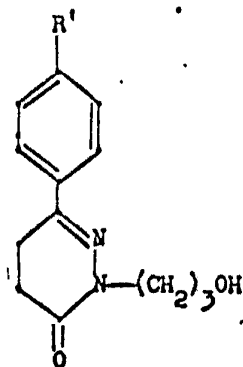
Esta reacción se efectúa preferentemente en un disolvente
 5 orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por
 ejemplo un éter de cadena abierta, por ejemplo éter dietílico, o un
 éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano, un hidrocarburo alifático,
 por ejemplo pentano o hexano, un hidrocarburo alifático halogenado,
 por ejemplo diclorometano o cloroformo, o benceno o un alquilbenceno,
 10 por ejemplo tolueno o xileno, a una temperatura de 15° a 45°C, pre-
 ferentemente a la temperatura ambiente. El compuesto resultante de
 fórmula II puede ser aislado fácilmente en forma de por sí conocida.

343169

19 JUL 1967

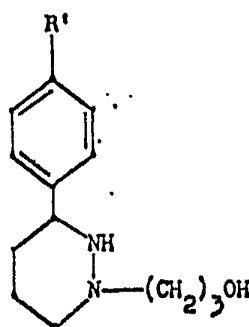
6103/I

Los compuestos de fórmula general III y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse de un compuesto de fórmula general V,



V

en la que R' tiene el significado arriba indicado,
ya sea reduciendo primero el compuesto de fórmula V y tratando luego el
5 compuesto resultante de fórmula general VI,

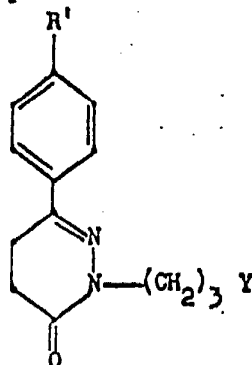


VI

en la que R' tiene el significado arriba indicado,
con un agente de halogenación para formar un compuesto de fórmula III
mediante la formación de anillo espontánea, o tratando primero el com-
puesto de fórmula V con un agente de halogenación para producir un
10 compuesto de fórmula general VII,



343169



VII

en la que R' tiene el significado arriba indicado, e

Y representa un átomo de cloro,

y reduciendo luego el compuesto de fórmula VII para dar un compuesto de
 fórmula III a través de la formación de anillo espontánea, y cuando se
 5 requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar el compuesto
 resultante de fórmula III con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las etapas de reducción en el método arriba indicado para
 preparar los compuestos de fórmula general III, es decir la reducción
 de un compuesto de fórmula V a un compuesto de fórmula VI o la re-
 10 ducción de un compuesto de fórmula VII a un compuesto de fórmula III,
 se efectúan ventajosamente usando un hidruro de metal complejo, por
 ejemplo un hidruro de aluminio, por ejemplo hidruro de litio-
 aluminio, hidruro de aluminio butílico o hidruro de aluminio tri-
 isobutílico, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la
 15 reacción, por ejemplo un éter de cadena abierta, por ejemplo éter
 dietílico, o una mezcla de un éter con un hidrocarburo aromático, por

343169

- 8 -



6103/I

ejemplo benceno o tolueno, a una temperatura de 35° a 85°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución.

Los tratamientos con un agente de halogenación, es decir para convertir un compuesto de fórmula VI a un compuesto de fórmula III
5 o para convertir un compuesto de fórmula V a un compuesto de fórmula VII, se efectúan ventajosamente a una temperatura de 35° a 85°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución, en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, un hidrocarburo alifático,
10 por ejemplo hexano, un hidrocarburo alifático halogenado, por ejemplo diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono.

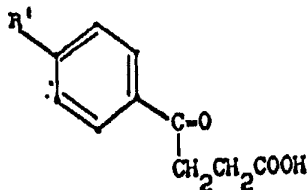
Para la conversión de un compuesto de fórmula VI a uno de fórmula III, es adecuado usar un agente de cloración o bromación, prefiriéndose un agente de cloración. Para la conversión de un com-
15 puesto de fórmula V a un compuesto de fórmula VII, sólo es realmente adecuado el uso de un agente de cloración según la práctica si se ha de obtener seguidamente un compuesto de fórmula III del compuesto de fórmula VII. Pueden usarse cualesquiera agentes de halogenación usuales que sean adecuados para el reemplazo del radical hidroxilo de un
20 alcohol primario por un átomo halógeno, siendo el agente de halogenación preferido el cloruro tionílico.

Los compuestos resultantes de fórmula general III y sus sales de adición de ácido tienen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, también pueden obtenerse en formas ópticamente activas en forma
25 de por sí conocida, por ejemplo en la forma arriba descrita para la obtención de formas ópticamente activas de los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido.



343169

Los compuestos de fórmula general V que son los materiales iniciales para la preparación de los compuestos de fórmula general III pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general VIII,



VIII

5 en la que R' tiene el significado arriba indicado, con 3-hidracinopropanol.

La reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, un benceno alquílico, por ejemplo tolueno o xileno, 10 o un benceno halogenado, por ejemplo clorobenceno, a una temperatura entre 60° y 150°C. La reacción se efectúa preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución con el fin de facilitar la separación del agua que resulta durante la reacción. Con el fin de facilitar más la separación de agua, se prefiere especialmente efectuar la reacción 15 en presencia de una cantidad catalítica de iones de hidrógeno, los que se añaden a la mezcla de la reacción, por ejemplo añadiendo un ácido arilsulfónico, por ejemplo ácido bencenosulfónico o ácido p-tolueno-sulfónico.

20 Los compuestos de fórmula VIII son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos en la literatura para los compuestos conocidos a partir de materiales disponibles.

Como ya se ha indicado, las reacciones que han sido aquí descritas se efectúan normalmente en presencia de un disolvente

343169^{10 -}



6103 /I

orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Sin embargo, si uno de los componentes de la reacción es líquido bajo las condiciones de la reacción particular, puede usarse un exceso del mismo en lugar del disolvente orgánico.

5 Los compuestos de fórmula VI también tienen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden ser separados en sus formas ópticamente activas mediante métodos descritos más arriba con respecto a la separación de los compuestos de las fórmulas generales I , II y III en sus formas ópticamente activas.

10 Los siguientes son ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales con los compuestos de las fórmulas I , III y VI: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, succínico, benzoico, acético, maleico, p-toluenosulfónico y bencenosulfónico.

15 Los compuestos de fórmula I y sus sales tienen un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central y también tienen efectos anestéticos locales.

343169

- 11 -

19 JUL 1967



6103/I

Para los usos arriba indicados, la dosificación naturalmente
variará dependiendo del compuesto usado, la terapia deseada y el modo
de aplicación. Sin embargo, en general una dosificación diaria adecuada
de los compuestos de las fórmulas generales I es de 10 mg a
5 150 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de 2.5 a 75 mg
durante todo el día, o aplicados en forma retard.

Los compuestos farmacéuticamente activos del invento y sus
sales pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en
forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo
10 en forma oral o parentérica. Con el fin de producir preparaciones
medicinales adecuadas, se trabajan los compuestos con adyuvantes
orgánicos o inorgánicos que sean fisiológicamente inertes. Los
siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco, ácido esteárico;
15 para jarabes : soluciones de azúcar de caña,
azúcar invertido y glucosa;
para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina
y aceites vegetales.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conserva-
20 ción, estabilización y humectación, facilitadores de la solución,
substancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba
indicados puede usarse, por ejemplo, para aplicación oral en la forma
de una tableta con la composición siguiente:



343169

1 a 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 2 a 10 % de almidón, 2 a 10 % de talco, 0.25 a 1 % de estearato magnésico, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

5 Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta obtenida mediante las técnicas normales de preparación de tabletas y que contiene lo siguiente:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por Peso</u>
	compuesto de fórmula I	50
10	(o una sal de adición de ácido del mismo)	(calculado como la base libre)
	tragacanto	2
	lactosa	39.5
	almidón de maíz	5
15	talco	3
	estearato magnésico	0.5

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

20 Los Ejemplos siguientes proporcionan una aclaración adicional del invento.



343169

EJEMPLO 1: 9-(p-metoxifenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano.

Etapa A: Preparación de 2-(3-hidroxi-
propil)-6-(p-metoxifenil)-
4,5-dihidropiridacín(2H)-3-ona.

Se añaden 20.8 g (0.10 moléculas-gramo) de ácido 3-p-metoxi-
 5 benzoilpropiónico, 13.5 g (0.15 moléculas-gramo) de 3-hidracinopropanol
 y 250 cc de tolueno a un matraz provisto de un condensador, un tubo de
 Dean-Stark y un agitador. Se agita la mezcla y se calienta al reflujo
 hasta que cesa la separación de agua en el tubo de Dean-Stark. Luego se
 separa el disolvente en un vacío sobre un evaporador rotatorio,
 10 obteniéndose un aceite, el que se solidifica al reposar. Se cristaliza
 el material sólido resultante de cloroformo/pentano (1:2) con el fin
 de obtener la 2-(3-hidroxi-
 propil)-6-(p-metoxifenil)-4,5-dihidro-
 piridacín(2H)-3-ona con un P.F. de 117-118°C.

Etapa B: Preparación de 1-(3-hidroxi-
 propil)-3-(p-metoxifenil)-
 15 hexahidropiridacína.

Se añaden 14.3 g (0.376 moléculas-gramo) de hidruro de
 litio-aluminio en 1500 cc de éter dietílico absoluto a un matraz pro-
 visto de un agitador, un condensador, un tubo para entrada de gases
 y un tubo de Soxhlet conteniendo 40.0 g (0.2 moléculas-gramo) de
 20 2-(3-hidroxi-
 propil)-6-(p-metoxifenil)-4,5-dihidropiridacín(2H)-3-ona
 en una atmósfera de nitrógeno. Se agita el contenido del matraz y se
 calienta al reflujo durante 80 horas y luego se enfría en un baño de
 hielo. Luego se añaden por gotas 28.6 cc de hidróxido sódico 2 normal
 y 42.9 cc de agua a la mezcla enfriada. Luego se filtra la mezcla re-
 sultante y se concentra el filtrado sobre un evaporador rotatorio con
 25 el fin de obtener la 1-(3-hidroxi-
 propil)-3-(p-metoxifenil)-hexahidro-
 piridacína en forma de aceite viscoso.

343169



Etapa C: Preparación de 9-(p-metoxifenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]-nonano.

Se añaden 50.0 g (0.20 moléculas-gramo) de 1-(3-hidroxi-
 propil)-3-(p-metoxifenil)-hexahidropiridacina y 500 cc de cloroformo
 5 seco a un matraz equipado con un agitador, un condensador y un embudo
 gotero. Se añaden 21.3 cc (0.3 moléculas-gramo) de cloruro tionílico
 mientras se agita la mezcla a la temperatura ambiente y se calienta la
 mezcla resultante al reflujo durante la noche. Luego se lava la solu-
 ción de cloroformo primero con una solución acuosa de bicarbonato
 10 sódico al 10 %, hasta que el lavado de una reacción alcalina, y luego
 con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, y se extraen los
 lavados combinados 2 veces con cloroformo. Luego se secan las capas
 combinadas de cloroformo sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora
 el filtrado en un vacío sobre un evaporador rotatorio para proporcionar
 15 el 9-(p-metoxifenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano bruto con un
 P.E. de 140-152°C/6.5 mm de Hg.

Se trata una solución de 2.0 g de la base libre en éter
 dietílico seco con gas de cloruro de hidrógeno y se separa el sólido
 resultante por filtración y se seca con el fin de proporcionar el clor-
 20 hidrato de 9-(p-metoxifenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano higroscópico
 con un P.F. de 133-138°C.

EJEMPLO 2: 2-(p-clorofenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano.

Etapa A: Preparación de 2-(3-hidroxi-propil)-6-(p-clorofenil)-4,5-dihidropiridacin(2H)-3-ona.

25 Se añaden 63.9 g (0.30 moléculas-gramo) de ácido 3-p-cloro-
 benzoilpropiónico, 31.5 g (0.35 moléculas-gramo) de 3-hidracinopropanol
 y 500 cc de tolueno a un matraz provisto de un condensador, un tubo de

343 169

19 JUL 1967

6103/1

Dean-Stark y un agitador. Se agita la mezcla y se calienta al reflujo hasta que cesa la separación de agua en el tubo de Dean-Stark. Luego se separa el disolvente en un vacío sobre un evaporador rotatorio, obteniéndose un aceite, el que se solidifica al reposar. Se cristaliza el material sólido resultante de cloroformo-pentano (1:2) con el fin de obtener la 2-(3-hidroxi-propil)-6-(p-clorofenil)-4,5-dihidropiridacina(2H)-3-ona con un P.F. de 128-132°C.

Etapa B: Preparación de 1-(3-hidroxi-propil)-3-(p-clorofenil)-hexahidropiridacina.

Se añaden 14.3 g (0.376 moléculas-gramo) de hidruro de litio-aluminio y 1500 cc de éter dietílico absoluto a un matraz provisto de un agitador, un condensador, un tubo para entrada de gas y un tubo Soxhlet conteniendo 53.4 g (0.20 moléculas-gramo) de 2-(3-hidroxi-propil)-6-(p-clorofenil)-4,5-dihidropiridacina(2H)-3-ona en una atmósfera de nitrógeno. Se agita el contenido del matraz y se calienta al reflujo durante 80 horas y luego se enfría en un baño de hielo. Luego se añaden por gotas 28.6 cc de hidróxido sódico 2 normal y 42.9 cc de agua a la mezcla enfriada. Luego se filtra la mezcla resultante y se concentra el filtrado sobre un evaporador rotatorio, obteniéndose la 1-(3-hidroxi-propil)-3-(p-clorofenil)-hexahidropiridacina en forma de aceite viscoso. Este se solidifica al reposar para proporcionar el producto con un P.F. de 65-67°C.

Etapa C: Preparación de 9-(p-clorofenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]-nonano.

Se añaden 18.0 g (0.07 moléculas-gramo) de 1-(3-hidroxi-propil)-3-(p-clorofenil)-hexahidropiridacina y 200 cc de cloroformo seco a un matraz equipado con un agitador, un condensador y un embudo

343169



gotero. Se añaden 7.6 cc (0.105 moléculas-gramo) de cloruro tionílico mientras se agita la mezcla a la temperatura ambiente y se calienta la mezcla resultante al reflujo durante la noche. Luego se lava la solución de cloroformo primeto con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % hasta que el lavado de una reacción alcalina y luego con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, y se extraen los lavados combinados 2 veces con cloroformo. Luego se secan las capas combinadas de cloroformo con sulfato sódico, se filtra y se evapora el filtrado en un vacío sobre un evaporador rotatorio para proporcionar el 9-(p-clorofenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano bruto con un P.E. de 145-155°C/10.5 mm de Hg.

Se trata una solución de 2.0 g de la base libre en éter dietílico seco con gas de cloruro de hidrógeno, y se separa el sólido resultante por filtración y se seca para proporcionar el clorhidrato de 9-(p-clorofenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano higroscópico con un P.F. de 147-152°C.

EJEMPLO 3: 9-fenil-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano.

Etapas A: Preparación de 2-(3-hidroxipropil)-6-fenil-4,5-dihidropiridacín(2H)-3-ona.

Se añaden 44.5 g (0.25 moléculas-gramo) de ácido 3-benzoil-propiónico, 27 g (0.3 moléculas-gramo) de 3-hidracinopropanol, 1 g de ácido p-toluenosulfónico y 500 cc de tolueno a un matraz provisto de un condensador, un tubo de Dean-Stark y un agitador. Se agita la mezcla y se calienta al reflujo hasta que cesa la separación de agua en el tubo de Dean-Stark. Luego se separa el disolvente en un vacío sobre un evaporador rotatorio, obteniéndose un aceite, el que se solidifica al reposar. Se cristaliza el material sólido resultante de benceno/pentano

- 17 -
343169



6103/1

(1:2) con el fin de obtener la 2-(3-hidroxi-propil)-6-fenil-4,5-dihidropiridacín(2H)-3-ona con un P.F. de 65-68°C.

Etapa B: Preparación de 1-(3-hidroxi-propil)-3-fenil-hexahidropiridacina.

5 Se añaden 34.4 g (0.9 moléculas-gramo) de hidruro de litio-aluminio y 2000 cc de éter dietílico absoluto a un matraz provisto de un agitador, un condensador, un tubo para entrada de gas y un tubo de Soxhlet conteniendo 30.0 g (0.13 moléculas-gramo) de 2-(3-hidroxi-propil)-6-fenil-4,5-dihidropiridacín(2H)-3-ona en una atmósfera de
10 nitrógeno. Se agita el contenido del matraz y se calienta al reflujo durante 80 horas y luego se enfría en un baño de hielo. Luego se añaden por gotas 68.8 cc de hidróxido sódico 2 normal y 103.2 cc de agua a la mezcla enfriada. Luego se filtra la mezcla resultante y se
15 concentra el filtrado sobre un evaporador rotatorio para obtener la 1-(3-hidroxi-propil)-3-fenil-hexahidropiridacina en forma de aceite viscoso.

Etapa C: Preparación de 9-fenil-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano.

Se añaden 18.0 g (0.08 moléculas-gramo) de 1-(3-hidroxi-propil)-3-fenil-hexahidropiridacina y 60 cc de cloroformo seco a un
20 matraz provisto de un agitador, un condensador y un embudo gotero. Se añade una solución de 5.6 cc de cloruro tionílico en 16 cc de cloroformo mientras se agita la mezcla a la temperatura ambiente y se calienta la mezcla resultante al reflujo durante la noche. Luego se lava la solución de cloroformo primero con una solución acuosa de
25 bicarbonato sódico al 10 % hasta que el lavado de una reacción alcalina y luego con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, y se extraen

343169 19 JUL 1967



los lavados combinados 2 veces con cloroformo. Luego se secan las capas combinadas de cloroformo con sulfato sódico, se filtra, se evapora el filtrado en un vacío sobre un evaporador rotatorio y se destila el residuo para obtener el 9-fenil-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano con un P.E. de 93-95°C/0.7 mm de Hg.

Se trata una solución de 2.0 g de la base libre en éter dietílico seco con gas de cloruro de hidrógeno, y se separa el sólido resultante por filtración y se seca para obtener el clorhidrato de 9-fenil-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano higroscópico con un P.F. de 122-126°C.

EJEMPLO 4: Preparación de 9-(p-metoxifenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.1]decano.

Etapas A: Preparación de la sal de yoduro N₅-metílico de 9-(p-metoxifenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano.

Se añaden 24.2 g (0.102 moléculas-gramo) de 9-(p-metoxifenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano y 500 cc de éter dietílico a un matraz provisto de un agitador, un embudo gotero y un tubo secador. Se agita la mezcla y se añaden a la misma por gotas 19.0 cc (0.204 moléculas-gramo) de yoduro metílico. Se agita la mezcla resultante durante la noche a la temperatura ambiente y se separan los sólidos resultante por filtración y se cristalizan de cloruro metilénico/éter dietílico (1:2) para proporcionar la sal de yoduro N₅-metílico de 9-(p-metoxifenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano con un P.F. de 194-197°C.

343169

- 19 -



6103/I

Etapa B: Preparación de 9-(p-metoxifenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.1]decano.

Se añaden 4.6 g (0.20 moléculas-gramo) de sodio en pedacitos y 150 cc de metanol a un matraz provisto de un agitador, un condensador, un embudo gotero y un tubo para entrada de gas. Luego se pasa nitrógeno a través del sistema y se añaden 25.0 g (0.067 moléculas-gramo) de la sal de yoduro N₅-metílico de 9-(p-metoxifenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano.

Se agita la mezcla resultante y se calienta al reflujo durante 5 días. Luego se separa el disolvente en un vacío, se trata el residuo con agua helada y luego se extrae con cloroformo. Luego se separa el cloroformo en un vacío y se extrae el material semi-sólido resultante con pentano. Se filtra el extracto de pentano y se concentra el filtrado en un vacío. Se destila el residuo con el fin de obtener el 9-(p-metoxifenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.1]decano en forma de aceite viscoso con un P.E. de 190-195°C/0.25 mm de Hg.

Se trata una solución de la base en éter con cloruro de hidrógeno anhidro para obtener la sal de diclorhidrato de la misma con un P.F. de 203-208°C.

EJEMPLO 5: Preparación de 9-(p-clorofenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.1]decano.

Etapa A: Preparación de la sal de yoduro N₅-metílico de 9-(p-clorofenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano.

Se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente una mezcla de 6.0 g (0.025 moléculas-gramo) de 9-(p-clorofenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano, 7.2 g (0.05 moléculas-gramo) de yoduro metílico y 120 cc de éter dietílico absoluto, y se recuperan los sólidos resultantes mediante filtración para obtener la sal de yoduro N₅-metílico de 9-(p-clorofenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano con un P.F. de 199-202°C.

343169

- 20 -

19 JUL 1969

6103/I



Etapa B: Preparación de 9-(p-clorofenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.1]decano.

Se añaden 1.5 g (0.065 moléculas-gramo) de sodio en pedacitos y 50 cc de metanol a un matraz provisto de un agitador, un condensador, un embudo gotero y un tubo para entrada de gas. Luego se
5 pasa nitrógeno a través del sistema y se añaden 8.0 g (0.21 moléculas-gramo) de la sal de yoduro N₅-metílico de 9-(p-clorofenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano. Se agita la mezcla resultante y se calienta al reflujo durante 5 días. Luego se separa el disolvente en un vacío, se trata el residuo con agua helada y luego se
10 extrae con cloroformo. Luego se separa el cloroformo en un vacío y se extrae el material resultante con pentano. Se filtra el extracto de pentano y se concentra el filtrado en un vacío. Se destila el residuo a 160-170°C en un horno de tubo bomba, obteniéndose el 9-(p-clorofenil)-1,5-diazabicyclo[4.3.1]decano.

15 Se trata una solución de la base en éter con cloruro de hidrógeno anhidro con el fin de obtener la sal de monoclóhidrato de la misma, con un P.F. de 188-191°C.

EJEMPLO 6: Preparación de 9-fenil-1,5-diazabicyclo[4.3.1]decano.

20 Etapa A: Preparación de la sal de yoduro N₅-metílico de 9-fenil-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano.

Se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente una mezcla de 5.0 g (0.025 moléculas-gramo) de 9-fenil-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano, 7.1 g (0.05 moléculas-gramo) de yoduro metílico y 100 cc de éter dietílico absoluto, y se separan los sólidos resultantes
25 por filtración, obteniéndose la sal de yoduro N₅-metílico de 9-fenil-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano con un P.F. de 200-202°C.



19 JUL 1967

6103/I

343169

ETAPA B: Preparación de 9-fenil-1,5-diazabicyclo[4.3.1]decano.

Se añaden 1.5 g (0.06 moléculas-gramo) de sodio en pedacitos y 30 cc de metanol absoluto a un matraz provisto de un agitador, un condensador, un embudo gotero y un tubo para entrada de gas. Luego se pasa 5 nitrógeno a través del sistema y se añaden 7.0 g (0.02 moléculas-gramo) de la sal de yoduro N₅-metílico de 9-fenil-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonano.

Se agita la mezcla resultante y se calienta al reflujo durante 5 días. Luego se separa el disolvente en un vacío, se trata el residuo con agua helada y luego se extrae con cloroformo. Luego 10 se separa el cloroformo en un vacío, obteniéndose el 9-fenil-1,5-diazabicyclo[4.3.1]decano.

Se trata una solución de la base en éter con cloruro de hidrógeno anhidro para obtener la sal de monoclóhidrato de la misma con un P.F. de 160-168°C.

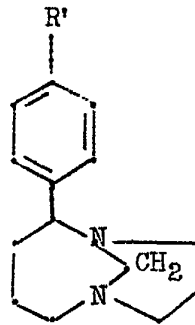
343169



N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son

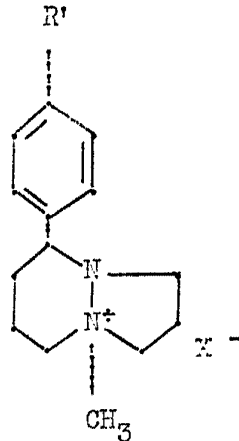
5. susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Norteamérica con fecha y número siguientes: 21 de julio de 1966, nº 566.719 y 21 de julio de 1966, nº 566.751; acogiéndose por lo tanto a los
10. beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,5-DIAZABICICLO [4,3,1] DECANOS; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1.- Procedimiento para la preparación de 1,5-diaza-biciclo [4,3,1] decanos, de fórmula general I,



en la que R' significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical alcoxi que contenga de 1 a 4 átomos de

343169

carbono, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula general II,



II

en la que R' tiene el significado arriba indicado, y X significa un átomo de cloro, bromo ó yodo, con un alcóxido de metal alcalino inferior.

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula general II se calienta al reflujo con metilato o etilato de sodio, de litio o de potasio, en un alcohol alifático.

10.

3.- Procedimiento para la preparación de 1,5-diazabicyclo [4,3,1] decanos; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 JUL 1967

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJEL
p. p. Firmado: A. GARCIA BLAYES