

P.- 43.801

Case Nº 296h

376 162



376 162

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-01</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>h</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

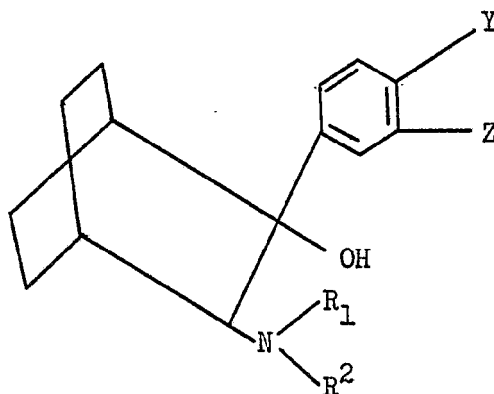
entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 300 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-AMINO-2-(3,4-DISUS-TITUIDO) BICICLO[2.2.2]OCTAN-2-OLEN"  
(Clase Internacional C07c)

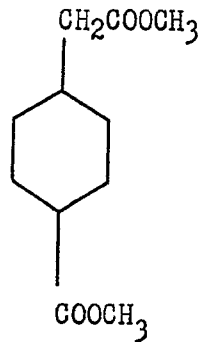
Esta invención se refiere a un procedimiento de preparación de los compuestos 3-amino-2-(3,4-disustituido)biciclo [2.2.2]octan-2-oles que son útiles en el tratamiento de la depresión. Son compuestos representativos, descritos en la solicitud, el clorhidrato de N-metil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol, el N-isopropil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol, y el clorhidrato de N,N-dimetil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol.

Los compuestos de la presente Invención pueden representarse mediante la siguiente fórmula:



en la que Y y Z se seleccionan entre un halógeno, como bromo, cloro o flúor, y trifluorometilo, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan entre hidrógeno y un alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, e isopropilo; procurando, sin embargo, que tanto R<sub>1</sub> como R<sub>2</sub> no sean hidrógeno.

Los compuestos de la presente Invención pueden prepararse convenientemente partiendo del éster dimetílico del ácido 4-carboxiciclohexanoacético, que tiene la siguiente fórmula:



II

5

Este compuesto es conocido por los expertos en la técnica y puede prepararse como se describe en la bibliografía o como se ilustra en el ejemplo que se incluye más adelante.

10

En el método preferente de la Invención el éster dimetílico del ácido 4-carboxiciclohexanoacético se disuelve en tolueno seco y se añade gota a gota a una suspensión, a reflujo, de hidruro de sodio en tolueno anhidro. La mezcla se calienta a reflujo durante un período de tiempo largo, hasta 20 horas o más, y después se enfría y se añade con precaución a una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y hielo, obteniéndose el éster metílico del ácido 3-oxabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxílico. El éster metílico así obtenido se añade a una solución acuosa de hidróxido sódico y la mezcla resultante se trata con ácido nitroso. El precipitado resultante es la mono-oxima de la bicyclo[2.2.2]octan-2,3-diona. Una solución de la mono-oxima en metanol se reduce a una presión de hidrógeno de 4,22 kgs. por cm<sup>2</sup>, en presencia de un catalizador del 5% de platino sobre carbón activo y una cantidad equivalente de ácido clorhídrico concentrado, obteniéndose el clorhidrato de 3-amino-bicyclo[2.2.2] octanona. La 3-amino-bicyclo[2.2.2]octanona así obtenida se trata entonces con un reactivo de Grignard adecuado, en las condiciones habituales de las reacciones de Grignard, para formar el 3-amino-

15

20

25

30

26.1.70

376162

FEB

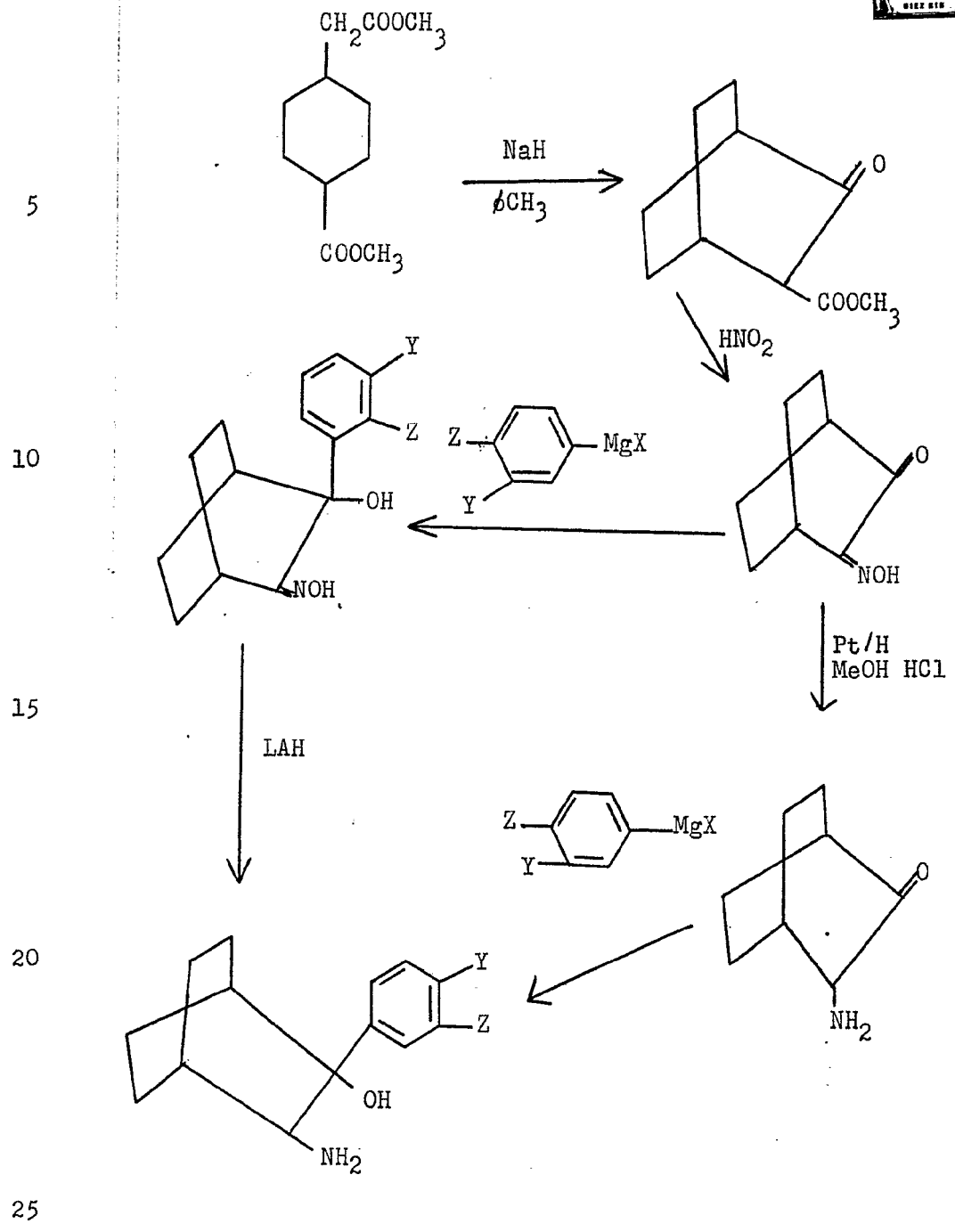


2-(3,4-disustituido fenil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol.

5 Los 3-amino-2-(3,4-disustituido fenil)biciclo  
[2.2.2]octan-2-oles pueden prepararse, alternativamente,  
tratando la mono-oxima antes descrita con un reactivo de  
Grignard adecuado, en las condiciones habituales de las  
reacciones de Grignard, para formar la correspondiente  
oxima de la 3-(3,4-disustituido fenil)-3-hidroxibiciclo  
[2.2.2]octanona, y tratando después dicho compuesto con  
10 hidruro de litio y aluminio, bajo condiciones de reduc-  
ción.

Los procedimientos antes descritos pueden ilustrarse como sigue:

376162



en donde Y y Z, y R y R<sub>1</sub> son como se ha descrito anterior  
mente y no participan en las reacciones o no interfieren  
con ellas.

Son representativos de los reactivos de Grignard  
que pueden emplearse en el proceso descrito, los siguien  
tes:

30  
26.1.70



El bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio y el bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio.

Son representativos de los compuestos que pueden prepararse mediante el procedimiento descrito, los siguientes:

El éster metílico del ácido 3-oxabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico.

5 La mono-oxima de la bicyclo[2.2.2]octan-2,3-diona

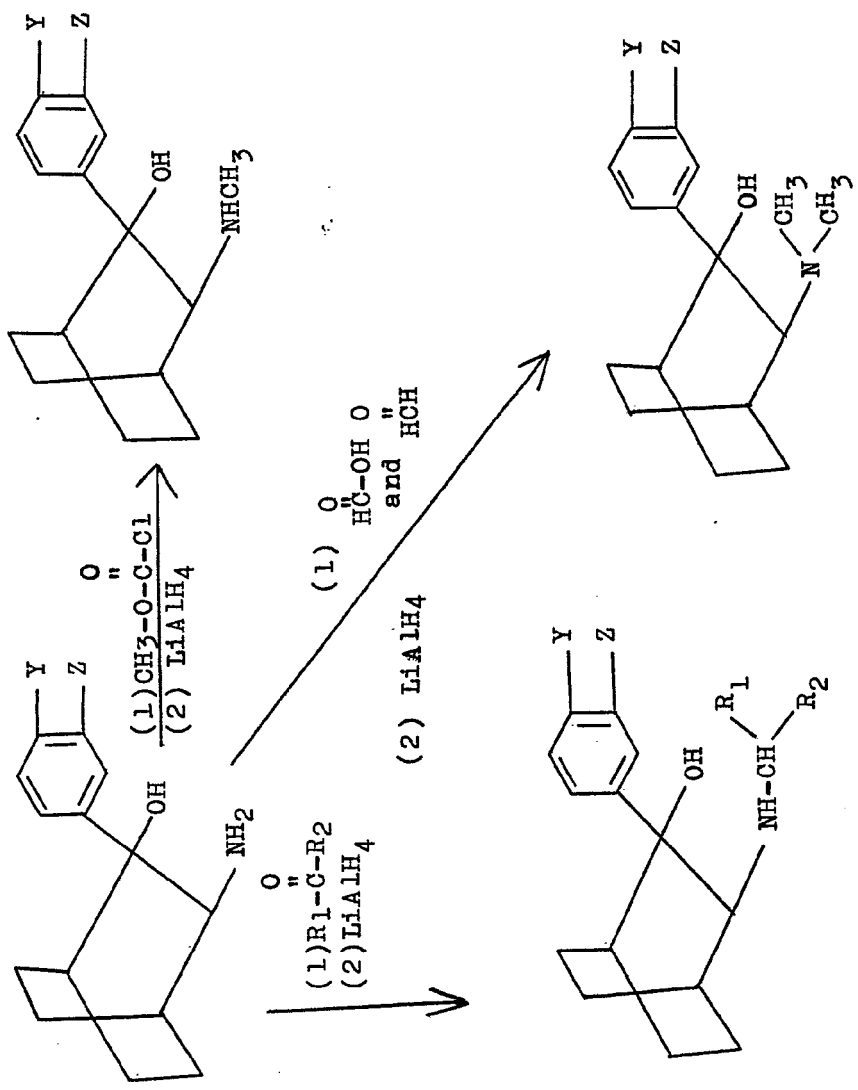
El clorhidrato de 3-aminobicyclo[2.2.2]octanona.

El 3-amino-2-(3,4-diclorofenil)bicyclo[2.2.2]octan-2-ol, y el 3-amino-2-(3,4-difluorofenil)bicyclo[2.2.2]octan-2-ol.

10 Pueden prepararse aminas secundarias y terciarias partiendo de los amino compuestos no sustituidos arriba descritos, mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, la amina secundaria correspondiente, el metilamino compuesto, puede prepararse partiendo del correspondiente N-carbometoxi-2-(fenil 3,4-disustituido)-3-aminobicyclo[2.2.2]octan-2-ol, tra-  
15 tándole con hidruro de litio y aluminio en éter anhidro, bajo condiciones de reflujo.

El correspondiente compuesto N-isopropil derivado puede prepararse tratando un 2-(fenil 3,4-disustituido)-3-aminobicyclo[2.2.2]octan-2-ol con acetona y etanol, a re-  
20 flujo, obteniéndose el 2-(fenil 3,4-disustituido)-4,4-dimetil-3,5-oxazatriciclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecano. El compuesto intermedio así obtenido se trata después con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano anhidro o éter, bajo condiciones de reflujo, obteniéndose el N-isopropil derivado deseado.

25 El correspondiente dimetil derivado puede prepararse tratando el amino alcohol seleccionado con una mezcla de ácido fórmico del 90% y formaldehído del 37%, bajo condiciones de reflujo, para formar el correspondiente 2-(fenil 3,4-disustituido)-5-metil-3,5-oxazatriciclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecano, que por tratamiento con hidruro de litio y alu-  
30 minio produce el dimetil derivado deseado.



376162

3 FEB. 1970



en donde los símbolos Y, Z, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado anteriormente expuesto y no interfieren con la reacción o participan en la misma.

Son representativos de los compuestos que pueden prepararse mediante el procedimiento descrito, los siguientes:

El 2-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-3,5-oxazatriciclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecano,

el N-isopropil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol,

el clorhidrato de 2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3,5-oxazatriciclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecano,

el clorhidrato de N,N-dimetil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol,

el N-carbometoxi-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol, y

el N-metil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol.

Los compuestos de la presente invención son de naturaleza básica y forman sales de adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos tales como el ácido fórmico, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido tartárico o el ácido fumárico. Los compuestos forman también sales de amonio cuaternario cuando se tratan con agentes de alcoholación adecuados tales como el cloruro de metilo, el yoduro de etilo o el bromuro de etilo.

Los nuevos compuestos de la presente invención y sus sales de adición de ácido, atóxicas, son útiles como agentes farmacéuticos. Los compuestos N-metil-2-

3 FEB 1964

(3,4-diclorofenil)-3-aminobicyclo[2.2.2]octan-2-ol y N-isopropil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobicyclo[2.2.2]octan-2-ol, cuando se administran a animales producen una estimulación del sistema nervioso central. En ratones, que recibieron de 10 a 300 mg/kg, de los compuestos, por vía intraperitoneal, en forma de suspensión acuosa, se observaron subidas de tono características, estado de consciencia y coordinación motora, que constituyen una característica de la actividad estimulante del sistema nervioso central. Como resultado de los ensayos se encontró que los compuestos tenían una DL<sub>50</sub> por vía intraperitoneal de mas de 50 mg/kg, en el ratón. Los ensayos se efectuaron según el procedimiento descrito por Irwin en "Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation", J.H. Nodine y P.E. Siegler, Ed., Year Book Publishers, Inc. 1964, págs. 36-54.

Los dos compuestos anteriormente citados poseen también propiedades antidepresoras. Por ejemplo, se encontró que exhibían un efecto potenciador de la norepinefrina en un ensayo que se efectuó empleando el conducto deferente de la rata. Además, se encontró que los compuestos, a las dosis de 5 a 20 mg/kg, por vía intraperitoneal, producían un antagonismo de la depresión inducida por la reserpina en el ensayo clásico de antagonismo de la reserpina. Es bien aceptado el que los compuestos que hacen disminuir la depresión de la reserpina y potencializan la norepinefrina, poseen una actividad de tipo antidepresor.

Cuando se destinan al empleo farmacéutico, los compuestos se utilizan, preferentemente, en forma de sal de adición de ácido, no tóxica; sin embargo, la forma

376162



de base libre del compuesto puede ser empleada. El ingrediente activo se combina, habitualmente, con aditivos farmacéuticos convencionales, como, por ejemplo, diluyentes, agentes aromatizantes, agentes de disgregación y semejantes, y se forman después con ellos formas farmacéuticas de administración, convencionales, como comprimidos, cápsulas, suspensiones para administración por vía oral, o soluciones estériles para administración por vía parenteral.

Las formas de administración típicas, contienen, por lo general, de 5 a 75 mg del ingrediente activo.

Un comprimido típico puede tener la siguiente composición:

	<u>mg</u>
N-isopropil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobicyclo[2.2.2]octan-2-ol	20
Lactosa	136,5
Almidón de maíz	20
Almidón de maíz (como pasta de almidón al 10%)	3,4
Estearato magnésico	1,3

Los comprimidos se fabrican utilizando un punzón de 7,94 mm de diametro, para la compresión.

Pueden prepararse cápsulas llenando cápsulas de gelatina dura del Nº 3 con los ingredientes siguientes:

	<u>mg</u>
N-isopropil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobicyclo [2.2.2]octan-2-ol	20
Lactosa U.S.P. (Farmacopea EE.UU.)	200
Almidón U.S.P.	16
Talco U.S.P.	8

376162

26.1.70



3 FEB. 1970

En la práctica clínica, la dosis diaria del ingrediente activo puede variar entre 20 mg y 250 mg. La cantidad exacta a administrar variará, como es lógico, con el peso del paciente y la gravedad de su estado.

5

Los compuestos pueden emplearse, asimismo, para formar otros productos útiles. Las sales de adición del ácido tiociánico de los compuestos de esta Invención, cuando se condensan con el formaldehído, forman productos resinoso útiles como agentes de conservación, según las Patentes de EE.UU. 2.425.320 y 2.606.155. Los compuestos forman también sales de adición con el ácido fluosilícico, que son útiles como preservadores de la madera y agentes contra la polilla, según las Patentes de EE.UU. 1.915.334 y 2.075.359.

10

15

Los siguientes Ejemplos ilustran la práctica de la Invención:

#### Ejemplo 1

#### Ester Dimetilico del Acido 4-Carboxiciclohexanoacético

20

25

30

Una solución de homotereftalato disódico (1 M) en 500 ml de agua, se reduce a una presión de 70 kgs/cm<sup>2</sup> con la ayuda del 0,3% en peso de rodio-alúmina al 5%. Cuando cesa la admisión de hidrógeno, se filtra el catalizador, se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado y el sólido que se forma se filtra y seca al aire. El diácido se disuelve en 500 ml de metanol conteniendo 5 ml de ácido sulfúrico concentrado, y la mezcla se calienta a reflujo durante 22 horas. Se elimina el metanol a presión reducida, se toma el residuo con éter y la solución etérea se lava con agua, con solución di-

376162

3 FEB 1970



luída de bicarbonato y con agua, y se seca sobre cloruro cálcico. Por destilación se obtiene el éster dimetílico del ácido 4-carboxi-ciclohexanoacético, punto de ebullición, 112 - 114°C/ 1,3 mm.

5

Análisis para  $C_{11}H_{18}O_4$  :

Calculado: C, 61,67; H, 8,47.

Encontrado: C, 61,95; H, 8,70

EJEMPLO 2

10

Ester Metílico del Acido 3-Oxobiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico

15

Una solución de 642 g (3 M) de éster dimetílico del ácido 4-carboxi-ciclohexanoacético, en 500 ml de tolueno anhidro, se añade gota a gota durante 3,75 horas a una suspensión de hidruro sódico, agitada, a reflujo (desde 300 g de mezcla al 53% en aceite), en 6 litros de tolueno seco. Después de calentar a reflujo durante 20 horas, se enfría la mezcla y se añade, con precaución, a una mezcla de 550 ml de ácido clorhídrico concentrado, 2,5 litros de agua y 2,5 kgs. de hielo. Se continúa agitando hasta que desaparece el color amarillo. Se separan las capas; la fase orgánica secada sobre cloruro cálcico y fraccionada da el éster metílico del ácido 3-oxobiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico, punto de ebullición 121 - 122°C/4,5 mm;

20

25

Análisis para  $C_{10}H_{14}O_3$

Calculado: C, 65,95; H, 7,75.

Encontrado: C, 65,84; H, 7,83.

26.1.70

376162



3 FEB 1970

Ejemplo 3

Mono-oxima de la Biciclo [2.2.2]octan-2,3-diona

5 El ceto-éster (254 g, 1,4 M) del Ejemplo 2,  
se añade de una vez a una solución agitada de 61,7 g  
(1,54 M) de NaOH en 1,4 litros de agua destilada. Des-  
pués de agitar durante 1 hora, se añade, gota a gota, una  
solución de 100 g (1,44 M) de nitrito sódico en 300 ml.  
de agua destilada, y se agita la mezcla a temperatura am-  
10 biente durante 18 horas. Después de enfriar en hielo, se  
añaden, gota a gota, durante 4 horas 500 ml de HCl 6 N,  
y el precipitado obtenido se filtra y seca al aire. Por  
recristalización a partir de tetracloruro de carbono se  
obtiene la mono-oxima de la biciclo [2.2.2]octan-2,3-  
15 diona, punto de fusión 131-134°.

Análisis para  $C_8H_{11}NO_2$

Calculado : C, 62,72; H, 7,25; N, 9,15.

Encontrado: C, 62,45; H, 7,42; N, 9,31.

20

Ejemplo 4

Clorhidrato de 3-Aminobiciclo[2.2.2]octanona

Una solución de 15,3 g (0,1 M) de la mono-  
oxima de la biciclo [2.2.2]octan-2,3-diona en una mez-  
cla de 150 ml de metanol y 10 ml de HCl concentrado, se  
25 reduce a una presión de 4,2 Kgs/cm<sup>2</sup> con ayuda de Pt/car-  
bón al 5%; cuando cesa la admisión se filtra el cataliza-  
dor, se elimina el metanol y el residuo se diluye con ace-  
tona obteniéndose el clorhidrato de 3-aminobiciclo-[2.2.2]  
octanona, punto de fusión 172-175°, resolidifica a 180°,  
30 descompone a 315°.

Análisis para  $C_8H_{14}ClNO$

Calculado : C, 54,70; H, 8,05; N, 7,97; Cl, 20,19.

376162

26.1.70

376162



Encontrado: C, 54,76; H, 7,85; N, 7,85; Cl, 19,95.

Ejemplo 5

Clorhidrato de 3-amino-2-(3,4-Diclorofenil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol.

5

10

15

14,0 g (0,08 M) de clorhidrato de 3-amino-biciclo [2.2.2]octanona, se añade, en porciones, al reactivo de Grignard preparado a partir de 90,4 g (0,4 M) de 3,4-diclorobromobenceno, 9,7 g (0,4 M) de magnesio y 400 ml de éter. Después de agitar durante 21 horas a temperatura ambiente, se enfría la mezcla en hielo y se trata con amoniaco acuoso diluido. Se decanta el éter y la emulsión residual se extrae con varias porciones de éter. Agitando la fase orgánica con HCl acuoso se obtiene el clorhidrato de 3-amino-2-(3,4-diclorofenil)biciclo [2.2.2]octan-2-ol, como un sólido de punto de fusión 242-244°C. Por recristalización a partir de metanol-acetonitrilo se obtiene una muestra que funde a 243,5-244,5°.

20

Análisis para  $C_{14}H_{18}Cl_2NO$  :

Calculado : C, 52,12; H, 5,67; Cl, 32,96;

N, 4,34.

Encontrado: C, 52,25; H, 5,81; Cl, 32,92;

N, 4,55.

25

Ejemplo 6

3-Amino-2-(3,4-Diclorofenil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol

30

26.1.70

Se libera la base partiendo del clorhidrato del Ejemplo 11, con NaOH al 10%, y se recristaliza a partir de etanol, obteniéndose el 3-amino-2-(3,4-diclorofenil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol, Punto de fusión,



3 FEB 1970

114-116°C.

Análisis para  $C_{14}H_{17}Cl_2NO$

Calculado : C, 58,75; H, 5,98; Cl, 24,78; N, 4,89.

Encontrado: C, 59,00; H, 6,00; Cl, 24,60; N, 4,76.

5

Ejemplo 7

N-Carbometoxi-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol (A) y 2-(3,4-Diclorofenil)3,5-oxazatriciclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecan-4-ona (B)

10

Una solución de 5,7 g (0,02 M) de 2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol en 50 ml de benceno anhidro conteniendo 3,0 ml de trietilamina, se trata gota a gota con 2,08 g (0,022 M) de cloroformato de metilo recién destilado (P. eb. 70°), en 25 ml de benceno anhidro. La adición es suavemente exotérmica. Después de 6 horas a temperatura ambiente, se extrae la mezcla con 50 ml. de agua, 50 ml de HCl 3 N y 50 ml de agua. Los extractos acuosos se lavan con éter y estos se juntan con el benceno. Después de secar con  $CaCl_2$  se eliminan los disolventes obteniéndose un sólido de punto de fusión 141 - 143°. La Cromatografía en Capa Delgada (sílice-éter) muestra que se trata de una mezcla de dos sustancias. La cromatografía sobre 200 g de sílice y la elución con cloroformo proporciona el uretano, punto de fusión 154-155°. La recristalización a partir de etanol hace subir el punto de fusión a 154 - 156°.

15

20

25

A. Análisis para  $C_{16}H_{19}Cl_2NO_3$

Calculado: C, 55,82; H, 5,56; Cl, 20,59; N, 4,07

Encontrado: C, 55,58; H, 5,14; Cl, 21,00; N, 4,31

30

Otra elución proporciona una mezcla y des-

26.1.70



pués la oxazolidinona, punto de fusión 174-185°. Por  
recristalización a partir de una pequeña cantidad de  
etanol se obtiene un punto de fusión de 196-198°.

B. Análisis para  $C_{15}H_{15}Cl_2NO_2$

5

Calculado : C, 57,73; H, 4,85; Cl, 22,72;

N, 4,49.

Encontrado: C, 57,74; H, 4,65; Cl, 22,70;

N, 4,40.

10

Ejemplo 8

Clorhidrato de N-Metil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo  
[2.2.2]octan-2-ol.

15

El uretano, N-carbometoxi-2-(3,4-diclorofenil)-  
3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol, (2,06 g, 0,006 M) se  
añade de una vez a una mezcla de 0,76 g (0,02 M) de  $LiAlH_4$   
y 100 ml de éter. Después de calentar a reflujo 24 horas,  
se enfría la mezcla y se trata con 2,0 ml de agua. Después  
de agitar durante 0,5 horas se filtran los sólidos y se  
trata el filtrado con HCl en éter obteniéndose un sólido;  
punto de fusión, 276 - 279°.

20

Partiendo de 2,0 g de una mezcla de oxazoli-  
dinona y uretano, se obtiene un clorhidrato de punto de  
fusión 276 - 280°.

25

Los clorhidratos combinados se recristalizan  
a partir de 185 ml de agua hirviente obteniéndose el clorhi-  
drato de N-metil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo  
[2.2.2]octan-2-ol como sólido de punto de fusión 291 -  
292°.

Análisis para  $C_{16}H_{21}ClF_3NO$

30

Calculado: C, 57,23; H, 6,30; Cl, 10,56; N, 4,17.

26.1.70

- 16 -

376162



Encontrado: C, 57,32; H, 6,41; Cl, 11,10; N, 4,23.

Ejemplo 9

2-(3,4-Diclorofenil)-4,4-dimetil-3,5-oxazatriciclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]

5

undecano

Una mezcla de 5,7 g (0,02 M) de 2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol, 10 ml de acetona y 50 ml de etanol, se calienta a reflujo durante 5 horas y se eliminan los disolventes. La recristalización del residuo a partir de 50 ml. de éter de petróleo proporciona 2-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-3,5-oxazatriciclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecano como sólido de punto de fusión 120 - 122°

10

15

Análisis para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO

Calculado: C, 62,58; H, 6,49; Cl, 21,73;  
N, 4,30.

Encontrado: C, 63,06; H, 6,30; Cl, 22,08;  
N, 4,24.

20

Ejemplo 10

N-Isopropil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo[2.2.2]octan-2-ol.

25

Una solución de 1,7 g (0,0052M) de 2-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-3,5-oxazatriciclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecano en 25 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro, se añade gota a gota a una mezcla agitada de 0,5 g de LiAlH<sub>4</sub> en 25 ml de THF anhidro. Después de calentar a reflujo, 4 horas, se enfría la mezcla, se trata con 1,0 ml de agua y se continúa agitando durante 2 horas. Se filtran los

30

26.1.70

554973



3 FEB 1970

sólidos, se elimina el disolvente y el residuo sólido se disuelve en 25 ml de éter de petróleo caliente para dar N-isopropil-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo [2.2.2] octan-2-ol, como sólido de punto de fusión 133-136°.

5

Análisis para  $C_{17}H_{23}Cl_2NO$

Calculado C, 62,20; H, 7,06; Cl, 21,60;  
N, 4,27.

Encontrado: C, 62,16; H, 7,12; Cl, 21,60;  
N, 4,10.

10

El maleato, preparado en éter, funde a 197-199° después de recrystalizar a partir de isopropanol.

Análisis para  $C_{21}H_{27}Cl_2NO_5$

Calculado : C, 56,76; H, 6,13; N, 3,15.

Encontrado: C, 56,94; H, 5,85; N, 3,13.

15

Ejemplo 11

Clorhidrato de 2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3,5-oxazatriciclo [5.2.2.0<sup>2,6</sup>] -undecano

20

Una mezcla de 4,0 g (0,014 M) de 2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobiciclo-[2.2.2]octan-2-ol, 20 ml de ácido fórmico del 90% y 10 ml de formaldehído del 37%, se calienta a reflujo durante 24 horas. La adición de 30 ml de HCl 6N a la solución enfriada, proporciona un sólido de punto de fusión 263-264°. La recrystalización a partir de 50 ml de etanol: agua (1:1) proporciona el clorhidrato de 2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3,5-oxazatriciclo [5.2.2.0<sup>2,6</sup>] undecano.

25

Análisis para  $C_{16}H_{20}Cl_3NO$

Calculado : C, 55,11; H, 5,78; Cl, 30,42; N, 4,02.

Encontrado: C, 55,23; H, 5,87; Cl, 30,30; N, 3,77.

30

26.1.70

- 18 -

376162



3 FEB. 1970

Ejemplo 12

Clorhidrato de N,N-Dimetil-2-(3,4-diclorofenil)-3-amino-  
biciclo[2.2.2]-octan-2-ol.

5                    2,2 g de clorhidrato de 2-(3,4-diclorofenil)-  
5-metil-3,5-oxazatriciclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecano, se tra-  
tan con NaOH al 10% y se extrae la base con CHCl<sub>3</sub>. Des-  
pués de secar sobre CaCl<sub>2</sub> se elimina el disolvente y el  
residuo, en 50 ml de éter seco (CaH<sub>2</sub>), se añade a 0,5 g  
10 de HLA en 50 ml de éter.

                  Después de calentar a reflujo durante 5,5  
horas y agitar durante la noche, se enfría la mezcla y se  
trata con 1,5 ml de H<sub>2</sub>O. Después de 1 hora, se filtran  
los sólidos, se lavan bien con éter y los filtrados se  
15 tratan con HCl-éter obteniéndose un aceite que solidifi-  
ca por trituración con CH<sub>3</sub>CN. El sólido, clorhidrato de  
N,N-dimetil-2-(3,4-diclorofenil)-3-amino-biciclo [2.2.2]  
octan-2-ol de punto de fusión 295-296°, recristalizado a  
partir de MeOH-CH<sub>3</sub>CN proporciona una muestra purificada  
20 que funde a 300 - 301°.

Análisis para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>NO

Calculado : C, 54,78; H, 6,32; N, 3,99.

Encontrado: C, 55,29; H, 6,20; N, 4,51.

25                    Esta solicitud que corresponde a la presenta-  
da en los Estados Unidos de América, el día 6 de Febrero  
de 1.969, bajo el N° 797.233, se acoge a los beneficios  
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-  
dustrial.

- R E I V I N D I C A C I O N E S -

30                    Los puntos de invención propia y nueva que se pre-

376162

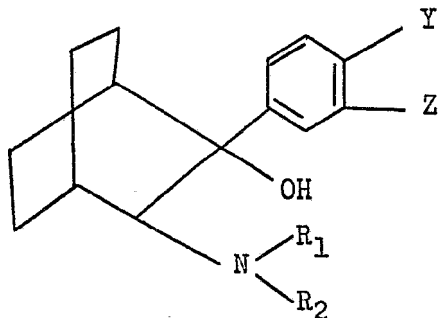


3 FEB 1970

sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1.- Un procedimiento para preparar 3-amino-2-(3,4-disustituido)biciclo[2.2.2]octan-2-oles de fórmula general

10

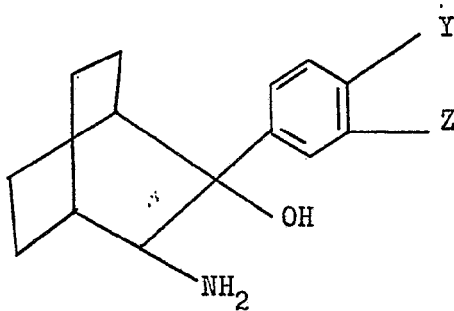


I

15

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno o alcoholo inferior e Y y Z son halógeno o trifluorometilo, que comprende tratar, bajo condiciones de reflujo, un compuesto de fórmula

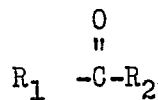
20



II

25

con un compuesto de fórmula



30

en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno o alcoholo inferior y R<sub>2</sub> es al-

26.1.70

- 20 -

376162

