



ESPAÑA



(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
	<b>446051</b>	
	13.3.76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.424  
HOE 75/F 110

<b>(30) PRIORIDADES:</b>		
<b>(31) NUMERO</b>	<b>(32) FECHA</b>	<b>(33) PAIS</b>
560.510	20.3.75	EE.UU.
<b>(47) FECHA DE PUBLICIDAD</b>	<b>(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL</b>	<b>(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</b>
	C04D	
<b>(54) TITULO DE LA INVENCION</b>		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AZABICIGLOALCANOS Y COM PUESTOS INTERMEDIOS DE LOS MISMOS"		
<b>(71) SOLICITANTE (S)</b>		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
<b>(72) INVENTOR (ES)</b>		
Helen Hu Ong y Vernon Brian Anderson		
<b>(73) TITULAR (ES)</b>		
<b>(74) REPRESENTANTE</b>		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

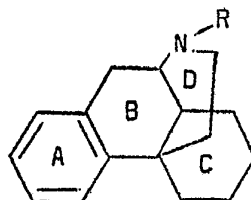
13 MAR 1975

La presente invención se refiere a nuevos azabicycloalcanos, sus compuestos intermedios y sus sales fisiológicamente aceptables, que son útiles como agentes analgésicos que presentan baja susceptibilidad de hábito físico, a métodos para prepararlos, a métodos de tratamiento con cantidades farmacéuticamente eficaces de los mismos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos como ingredientes activos esenciales.

Según el mejor conocimiento de los autores de la presente invención, los compuestos de la invención no han sido ni descritos ni sugeridos con anterioridad. Se sabe que algunos 5-(3-hidroxifenil)morfanos presentan una actividad analgésica significativa, tipo morfina, con baja susceptibilidad de hábito físico. Lo que antecede ha sido expuesto por E.L. May y J.G. Murphy, J. Org. Chem. 19, 615 (1954); E.L. May y J.G. Murphy, J. Org. Chem. 20, 1197 (1955); E.L. May, J. Org. Chem. 21, 899 (1956); E.L. May y M. Takeda, J. Med. Chem. 13, 805 (1970); H.H. Ong, T. Oh-ishi y E.L. May, J. Med. Chem. 17, 133 (1974); y M.E. Rogers y E.L. May, J. Med. Chem. 17, 1328 (1974). Medicinal Chemistry (Química médica), A. Burger, ed., Wiley-Interscience, págs. 1340-1341, 1970, enseña que se sabe que muchos morfianos de fórmula general:

3 MAR 1972

5



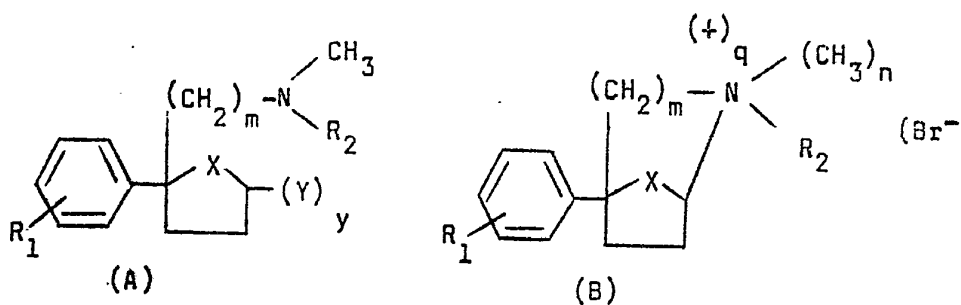
poseen actividad analgésica tipo morfina. También se  
10 sabe que la reducción de tamaño del anillo "C" de los  
anteriores morfinaños, de 6 a 5 miembros, conduce a  
compuestos que no presentan actividad analgésica. Este  
efecto de la reducción del anillo sobre la actividad  
15 analgésica está descrito en el artículo "The Testing  
and Development of Analgetic Drugs", por A.H. Becket y  
A.F. Casey, en Progress in Medicinal Chemistry, G.P.  
Ellis y G.B. West, eds., pág. 58 (1962). Adicionalmente,  
la patente japonesa N° 059129, expedida el 11 de abril  
de 1974, describe 1-(3-oxifenil)-6-sustituído-6-azabi-  
20 ciclo(3.2.1)octanos que presentan actividad como analgésicos.  
Sin embargo, los compuestos de la presente invención  
tienen sustanciales diferencias estructurales y  
una actividad analgésica sorprendentemente buena respecto  
a la técnica anterior.

25

La presente invención describe azabicicloalca



nos y compuestos intermedios de los mismos, de fórmulas:



10

donde  $R_1$  es metoxi, hidroxilo o alcanóilo inferior;  $R_2$  es hidrógeno, alcoholo inferior de cadena rectilínea o ramificada, alqueno inferior, alcoholocicloalcoholo de 4 a 7 átomos de carbono, benzoílo inferior no sustituido y sustituido con halógeno, donde los sustituyentes están en el anillo fenílico, fenilalcoholo inferior no sustituido y sustituido, donde los sustituyentes están en el anillo fenílico y representan cloro, bromo, flúor, alcoxi inferior, hidroxilo, nitro, amino, alcoholo inferior o acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, heteroaril-alcoholo inferior en el que el grupo heteroarilo es tienilo, furilo, piridilo, pirrolilo o pirazinilo, o un radical ciano; X es  $CH_2$  o  $C=O$ ; Y es hidrógeno o bromo; m es el entero 2 ó 3; y n y q son siempre iguales, y son el entero 0 o 1; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los

25



mismos.

Son compuestos preferidos aquellos de fórmula B en los que R<sub>1</sub> es metoxi, hidroxilo o acetoxi; R<sub>2</sub> es alcohol inferior de cadena rectilínea, fluorobenzofl alcoholo, fenilalcoholo no sustituido y sustituido, tienilalcoholo, furilalcoholo, alqueno inferior o alcoholcicloalcoholo de 4 a 7 átomos de carbono; X es CH<sub>2</sub>, m es el entero 2, y n y q son el entero 0.

Entre los ácidos útiles para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la invención se incluyen ácidos minerales tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y perclórico, así como ácidos orgánicos tales como tartárico, cítrico, acético, succínico, maleico, fumárico y oxálico.

Los compuestos de la presente invención se preparan por una de varias secuencias de reacción en etapas múltiples, como se describe a continuación y se ilustra en el diagrama de flujo adjunto.

Método A

1. Se hace reaccionar una 2-(alcoxifenil)cicloalcanona, I, con un haluro de N-dimetilaminoalcoholo, en presencia o ausencia de un disolvente orgánico adecuado, en presencia de una base, durante desde unos pocos minutos a 24 horas, a una temperatura desde la ambiente al



punto de ebullición del disolvente, proporcionando una 2-(N-dimetilaminoalcohol)-2-(alcoxilfenil)cicloalcanona, II. Un método preferido utiliza butóxido terciario de potasio como base, y 1,2-dimetoxietano a ebullición como disolvente. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que el tiempo y la temperatura necesarios para completar la reacción, en esta etapa y en las subsiguientes, están interrelacionados, y dependen de las estructuras y composiciones de los componentes de reacción y el disolvente.

2. Se prepara una bromocetona, III, por bromación de una cicloalcanona, II, de las anteriores, por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Un método preferido consiste en hacer reaccionar una cicloalcanona con una solución de bromo en ácido acético glacial, a una temperatura comprendida entre la ambiente y 100°C.

3. Se prepara una sal cuaternaria, IV, ciclizando la anterior bromocetona, III, por un método conocido en la técnica. Uno de tales métodos es el tratamiento de una sal de adición de ácido inorgánico de la cetona con una mezcla de hidróxido amónico y éter dietílico.

4. La sal cuaternaria, IV, se convierte en un compuesto de oxo-2-azabicyclo, V. Un método preferido

13 MAR 1976

do es la pirólisis en presencia o ausencia de un disolvente de alto punto de ebullición, tal como nonanol.

5           5. El compuesto de oxo-2-azabicyclo, V, se reduce por un método conocido en la técnica, proporcionando el compuesto correspondiente de 2-azabicyclo, VI. Un método preferido consiste en someter el compuesto de oxo-2-azabicyclo a las condiciones de la reducción de Wolff-Kishner.

10           6. El compuesto de 2-azabicyclo, VI, se convierte en la amina secundaria correspondiente por cualquier método conocido en la técnica. Un método preferido es por reacción con bromuro de cianógeno. Se obtiene una amina secundaria correspondiente, VII, por hidrólisis del grupo ciano. Uno de tales métodos implica la  
15           utilización de un ácido, tal como ácido clorhídrico diluido.

          7. Una de las anteriores aminas secundarias, VII, se vuelve a convertir en la correspondiente amina terciaria, VIII, por alcoholación o acilación seguida  
20           por reducción. Dicha conversión se efectúa en presencia o ausencia de un disolvente, tal como dimetilformamida, un agotador de ácido tal como bicarbonato sódico, una atmósfera inerte tal como nitrógeno, y un catalizador  
          tal como yoduro potásico, y a una temperatura comprendida  
25           entre la ambiente y el punto de ebullición del disol



13  
13 MAR 1976

vente, durante desde varios minutos a 24 horas. Cuando se acila una amina secundaria, el compuesto de acilo se reduce al compuesto correspondiente de alcohol o aralcohol. Un método de reducción utiliza hidruro de litio y aluminio como agente reductor.

5

#### Método B

1. Una 2-(alcoxifenil)cicloalcanona, II, se reduce como se ha descrito en el Método A, etapa 5, dando un 2-(alcoxifenil)cicloalcano, IX.

10

2. Por el método esquematizado antes en el Método A, etapa 6, uno de los anteriores cicloalcanos, IX, se convierte en la correspondiente amina secundaria, X.

#### Método C

15

El grupo alcoxi de cualesquiera compuestos de la invención se puede desalcoholar por un método conocido en la técnica, proporcionando el correspondiente compuesto fenólico. Un método preferido es desalcoholar con ácido bromhídrico concentrado a reflujo, bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno, durante desde unos pocos minutos a varias horas.

20

#### Método D

Un compuesto fenólico ( $R_1 = OH$ ) se puede acilar a un éster correspondiente. Los agentes de acilación preferidos son haluros y anhídridos de acilo, en presen-

25



cia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como cloroformo.

#### Método E

5 Una amina secundaria de fórmulas X, XIII y XVI se puede convertir en una amina terciaria correspondiente de fórmulas XVII, XIV y XVIII, respectivamente, como se describe en el Método A, etapa 7.

10 Los compuestos de la invención son útiles como agentes analgésicos, debido a su capacidad de aliviar el dolor en los mamíferos. La utilidad analgésica de los compuestos de la invención se demuestra en el ensayo de contorsiones inducidas por 2-fenil-1,4-quinona en ratones, un ensayo normalizado de la analgesia (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)). Así, por ejemplo, 15 tiene lugar una inhibición de aproximadamente el 50% en las contorsiones 30 minutos tras la administración subcutánea de 0,35 mg/kg de peso del cuerpo DE<sub>50</sub>) de 2- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{3}$ -(4-fluorobenzoil)propil $\sqrt{7}$ -5-(3-hidroxifenil)-2-azabicyclo $\sqrt{3}$ .2.1 $\sqrt{7}$ octano. Las DE<sub>50</sub>, medidas a los tiempos correspondientes tras la droga, de otros diversos compues- 20 tos de la invención se esquematizan a continuación en la Tabla I.

25



1976

TABLA I

	<u>Tiempo de administración tras la droga (minutos)</u>	<u>DE<sub>50</sub> mg/kg</u>
5-(3-hidroxifenil)-2-fenetil-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	15	0,7
2-[3-(4-fluorobenzofil)propil]-5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	60	0,7
2-n-butyl-5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	30	4,6
2-n-amil-5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	30	5,0
5-(3-metoxifenil)-2-fenetil-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	30	5,9
2-ciclopropilmetil-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	30	6,0
5-(3-metoxifenil)-2-n-propil-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	15	7,4
5-(3-metoxifenil)-2-metil-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	30	7,9
5-(3-hidroxifenil)-2-n-propil-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	15	8,9
2-n-butyl-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	15	9,0
5-(3-hidroxifenil)-2-metil-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	30	9,5
2-n-amil-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	30	11,0
2-(2-furilmetil)-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano·HBr	15	22,0
2-(2-dimetilaminoetil)-2-(4-metoxifenil)ciclopentanona	15	5,8
fumarato de 1-(2-dimetilaminoetil)-1-(4-metoxifenil)ciclopentano	30	~10
1-(2-dimetilaminoetil)-1-(3-hidroxifenil)ciclopentano·HBr	90	12,5



5 Como comparación, la morfina presenta una  $DE_{50}$  de 0,47 mg/kg tras 30 minutos, y la pentazocina, agente analgésico eficaz reconocido, y antagonista de la morfina, presenta unas  $DE_{50}$  de 1,5 mg/kg tras 15 minutos y 4,8 mg/kg tras 30 minutos.

10 Los compuestos de la presente invención también presentan buenas propiedades de antagonismo de la morfina. Por tanto, aunque los compuestos de la invención son analgésicos potentes, también presentan bajas propiedades de hábito físico. Las propiedades de antagonismo a la morfina se demuestran por el siguiente método. Una muestra de 25 mg/kg de peso corporal de sulfato de morfina, y el compuesto de la invención a ensayar se administran a la vez, subcutáneamente, a 10 pares de ratones. Luego se observan los ratones para determinar la inhibición de la manía característica (actividad motriz aumentada) normalmente producida en los ratones por la morfina. Los resultados se esquematizan en la Tabla II, y se expresan como tanto por ciento de pares en los que la manía está inhibida a un nivel de dosis dado.

15

20

25



TABLA II

		<u>Dosis</u> (mg/kg)	<u>% de</u> <u>Inhibició</u>
	5-(3-metoxifenil)-2-metil-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	50	50
5	5-(3-hidroxifenil)-2-metil-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	50	80
	5-(3-acetoxifenil)-2-metil-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	50	100
	5-(3-hidroxifenil)-2-fenetil-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	50 1	100 50
	5-(3-metoxifenil)-2-metil-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	50 10	100 50
10	5-(3-hidroxifenil)-2-n-propil-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	50	100
	2-ciclopropilmetil-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	25	100
	2-n-amil-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	25 3	100 50
15	2-n-amil-5-(3-metoxifenil)-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	30	100
	2-(2-furilmetil)-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	25	100
	2-n-butil-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	25	100
	2-n-butil-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	25	100
20	2-n-butil-5-(3-metoxifenil)-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	25	100
	2-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-5-(3-metoxifenil)-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	10	100
25	2-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicciclo[3.2.1]octano·HBr	10	100



Como comparación, la pentazocina, un analgésico normal que es antagonista a la morfina, presenta una inhibición del 50% a una dosis de >50 mg/kg de peso del cuerpo.

5 Los datos anteriores ilustran que los compuestos de la presente invención son útiles como agentes analgésicos que presentan una susceptibilidad baja al hábito físico, cuando se administran en cantidades comprendidas entre aproximadamente 0,1 y 50 mg por kg de peso del cuerpo, por día.

10

Otros ejemplos de compuestos de la invención son:

5-(3-hidroxifenil)-2-(2-(2-piridil)etil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano;

15

5-(3-metoxifenil)-2-(3-pirazinilpropil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano;

2-isopropil-5-(4-hidroxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano;

20

2-(3-(3-clorobenzoil)butil)-5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano;

2-ciclohexilmetil-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano;

5-(4-metoxifenil)-2-(4-clorofenetil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano;

25

2-(3-butenil)-5-(4-metoxifenil)-2-azabicyclo-



12  
3.2.1octano;

1-2-(N-etil-N-metilamino)etil-1-(3-hidroxi-  
fenil)ciclopentano;

5

6-(3-metoxifenil)-2-metil-2-azabicyclo4.2.1-  
nonano;

6-(3-hidroxifenil)-2-3-(nitrofenil)propil-  
2-azabicyclo4.2.1nonano;

1-(N-isopropil-N-metilaminoetil)-1-(4-metoxi-  
fenil)ciclopentano;

10

1-(N-ciclohexilmetil-N-metilaminoetil)-1-  
(4-metoxifenil)ciclopentano;

1-N-(4-clorofenetil)-N-metilaminoetil-1-  
(4-hidroxifenil)ciclopentano;

15

1-N-(4-fluorofenetil)-N-metilaminoetil-1-  
(4-hidroxifenil)ciclopentano;

1-{3-N-(fenetil)-N-metilamino}propil-1-  
(4-metoxifenil)ciclopentano;

1-{N-2-(4-clorobenzoil)etil}-N-metilamino-  
etil-1-(4-hidroxifenil)ciclopentano;

20

2-(4-acetamidofenetil)-5-(3-hidroxifenil)-2-  
azabicyclo3.2.1octano; y

2-(4-aminofenetil)-5-(3-metoxifenil)-2-abi-  
ciclo3.2.1octano.

25

Las cantidades eficaces de los compuestos de  
la invención se pueden administrar a un paciente por



5 cualquiera de diversos métodos, por ejemplo oralmente,  
tal como en cápsulas o tabletas, parenteralmente, en  
forma de soluciones o suspensiones estériles, y en al-  
gunos casos intravenosamente, en forma de soluciones  
estériles. Los productos finales en forma de base libre,  
aunque eficaces por sí mismos, pueden ser formulados y  
administrados en forma de sus sales de adición farmacéu-  
ticamente aceptables, para fines de estabilidad, conve-  
niencia de cristalización, solubilidad aumentada, y simi-  
10 lares.

Los compuestos activos de la presente inven-  
ción se pueden administrar oralmente, por ejemplo, con  
un diluyente inerte o con un vehículo comestible, o se  
pueden encerrar en cápsulas de gelatina, o se pueden com-  
15 primir a tabletas. Para fines de administración terapéu-  
tica oral, los compuestos activos de la invención se pue-  
den incorporar con excipientes y usar en forma de table-  
tas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jara-  
bes, obleas, goma de mascar y similares. Estas prepara-  
20 ciones deben contener al menos 0,5% de compuesto activo,  
pero se pueden variar dependiendo de la forma concreta,  
y pueden tener convenientemente entre 4% y aproximadamen-  
te 70% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto  
activo en tales composiciones es tal que se obtendrá una  
25 dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones prefe-

13 MAR 1976

ridas según la presente invención se preparan de manera que una forma unitaria de dosis oral contenga entre 1,0-300 miligramos de compuesto activo.

5 Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener también los siguientes ingredientes: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa; un agente de desintegración tal como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares;

10 un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotex; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; y se puede añadir un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o un agente para dar sabor, tal como peppermint, salicilato de metilo o naranja. Cuando la forma de unidad

15 de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Otras formas de unidad de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifiquen la forma física de la unidad de dosificación, por

20 ejemplo tal como revestimientos. Así, las tabletas o píldoras pueden ser revestidas con azúcar, Shellac u otros agentes de revestimiento entérico. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante, y ciertos conservadores, tintes y colorantes,

25 y sabores. Los materiales usados para preparar esas



diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros, y no tóxicos en las cantidades usadas.

5 Para el fin de administración terapéutica parenteral, los compuestos activos de la invención se pueden incorporar en una solución o suspensión. Estas preparaciones deben contener al menos 0,1% de compuesto activo, pero se pueden variar para que tengan entre 0,5 y aproximadamente 30% del peso de las mismas. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones es tal que se obtenga una dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas según la presente invención se preparan de manera que una unidad de dosificación parenteral contenga entre 0,5 y 100 miligramos de compuesto activo.

15 En las soluciones o suspensiones se pueden incluir también los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua, para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabenes; 20 antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes de formación de quelatos tales como ácido etilendiamintetracético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para ajuste de la toxicidad, tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación 25 parenteral se puede encerrar en ampollas, jeringas dese-



chables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

La invención se ilustra más por los siguientes ejemplos, dados con fines ilustrativos.

5

EJEMPLO 1

10

15

20

a. Se añaden lentamente 258 ml de butil-litio (2,2M; exceso del 5%), con agitación, a una solución de 112 g de 4-bromoanisol en 380 ml de tetrahidrofurano a -60°C, seguidos por 70,8 g de 2-clorociclopentanona en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a -50 a -60°C durante una hora adicional, y luego se deja calentar hasta temperatura ambiente. Se introduce xileno, y el tetrahidrofurano se separa lentamente por destilación. Cuando la temperatura llega a 98-100°C se detiene la destilación, y la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se trata con ácido clorhídrico 1N, se filtra, y la capa orgánica se separa y se lava sucesivamente con agua, solución diluída de bicarbonato sódico y agua, y se seca. Se elimina el disolvente, y el aceite resultante se destila a vacío, siendo la fracción principal el aceite, 2-(4-metoxifenil)ciclopentanona, p.ej. 125-128°C/0,2 mm.

Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_{14}O_2$ : 75,77%C; 7,41%H.

25

Hallado: 75,52%C; 7,43%H.



b. A una suspensión de 5,7 g de t-butóxido potásico en 1,2-dimetoxietano se añade gota a gota una solución de 9,5 g de 2-(4-metoxifenil)ciclopentanona en 10 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla de reacción se  
5 agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añaden 5,4 g de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en 5 ml de 1,2-dimetoxietano, y la solución resultante se agita y trata a reflujo durante la noche. La solución se enfría,  
10 se diluye con éter y se somete a extracción con ácido clorhídrico 1N. Los extractos ácidos combinados se hacen básicos, se someten a extracción con éter, se secan, y el éter se elimina, dejando un aceite naranja claro que se destila a 159-166°C/0,4 mm y se convierte en la sal bromhidrato de 2-(2-dimetilaminoetil)-2-(4-metoxifenil)-  
15 ciclopentanona, pf 157-159°C.

Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{23}NO_2 \cdot HBr$ : 56,14%C; 7,02%H; 4,09%N; 23,39%Br.

Hallado: 55,22%C; 6,98%H; 4,01%N; 23,74%Br.

20 Siguiendo el método de manipulación descrito antes en la etapa a, se hacen reaccionar 41,1 g de 3-bromoanisol, 114 ml de butil-litio (2,2M, 0,25 moles), y 23,7 g de 2-clorociclopentanona, dando un aceite amarillento claro, p.eb. 125-127°C/0,3 mm, 2-(3-metoxifenil)-  
25



ciclopentanona.

EJEMPLOS 2 Y 3

5 Siguiendo el método de manipulación descrito antes en el Ejemplo 1(b), los nuevos compuestos relacionados en la Tabla III se producen por reacción de 2-(3-metoxifenil)ciclopentanona con cloruro de 3-dimetilaminopropilo y cloruro de 2-dimetilaminoetilo, respectivamente.

TABLA III

Ej.	Fórmula empírica	pf/p.eb (mm) °C	Análisis					
			Calculado			Hallado		
			%C	%H	%N	%C	%H	%N
2	$C_{17}H_{25}NO_2$	137-140 (0,2mm)	74,14	9,15	5,08	74,20	9,37	4,98
3	$C_{16}H_{23}NO_2 \cdot HBr$	158-159	56,14	7,07	4,09	56,20	7,17	4,08

EJEMPLO 4

20 Una suspensión de 1,37 g de 2-(2-dimetilaminoetil)-2-(3-metoxifenil)ciclopentanona (Ejemplo 3) en 5 ml de ácido acético glacial se calienta suavemente en un baño de vapor de agua, para conseguir una solución transparente. A la solución caliente agitada se añaden lentamente 0,70 g de bromo en 10 ml de ácido acético glacial, y se deja reposar la solución a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con éter,  
25 y se separa un residuo aceitoso que se cristaliza en una



mezcla de acetona-acetato de etilo-éter, dando agujas coposas, pf 110-113°C, de bromhidrato de 5-bromo-2-(2-dimetilaminoetil)-2-(3-metoxifenil)ciclopentanona.

**Análisis:**

5      Calculado para  $C_{16}H_{22}BrNO_2 \cdot HBr$ : 45,63%C; 5,50%H; 3,32%N.  
Hallado: 46,49%C; 5,77%H; 3,21%N.

Además, la 2-(3-dimetilaminopropil)-2-(3-metoxifenil)ciclopentanona (Ejemplo 2) se puede tratar según el método anterior, dando 5-bromo-2-(3-dimetilaminopropil)-  
10      2-(3-metoxifenil)ciclopentanona.

EJEMPLO 5

Una solución de 1,71 g de 2-(2-dimetilaminoetil)-2-(4-metoxifenil)ciclopentanona (Ejemplo 1) en 15 ml de cloroformo se enfría hasta 5°C y se le añade gota a gota una solución de 0,80 g de bromo en 15 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se deja agitar durante la noche. El disolvente y el exceso de bromo se eliminan bajo presión reducida, dejando un residuo vítreo que se recristaliza con una mezcla de acetona-acetato de etilo, dando cristales, pf 146-147°C; desc., de bromhidrato de 5-bromo-2-(2-dimetilaminoetil)-2-(4-metoxifenil)ciclopentanona.  
15  
20

**Análisis:**

25      Calculado para  $C_{16}H_{22}BrNO_2 \cdot HBr$ : 45,63%C; 5,50%H; 3,32%N;  
37,93%Br



Hallado: 45,72%C; 5,59%H; 3,44%N; 37,67%Br

EJEMPLO 6

5 A una suspensión de 0,88 g de bromhidrato de  
5-bromo-2-(2-dimetilaminoetil)-2-(3-metoxifenil)ciclo-  
pentanona (Ejemplo 4) en 50 ml de éter y 10 ml de agua  
se añaden gota a gota 0,8 ml de amoníaco concentrado. La  
mezcla se agita enérgicamente, y la capa etérea se sepa-  
ra. La capa etérea se seca y se elimina el éter, dejando  
10 un residuo semisólido. Se añade acetona al residuo, y la  
mezcla se agita a reflujo durante 2 hrs. Por enfriamien-  
to, la sal cuaternaria precipita de la acetona y se re-  
cristaliza en etanol absoluto, dando prismas incoloros,  
pf 244-245°C, desc., de metobromuro de 5-(3-metoxifenil)-  
-2-metil-8-oxo-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

15 Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{22}BrNO_2$ : 56,47%C; 6,52%H; 4,11%N;  
23,48%Br.

Hallado: 56,48%C; 6,59%H; 3,98%N;  
23,30%Br.

20 Además, la 5-bromo-2-(3-dimetilaminopropil)-2-  
(3-metoxifenil)ciclopentanona se puede tratar según el mé-  
todo anterior, dando metobromuro de 6-(3-metoxifenil)-2-  
-metil-9-oxo-2-azabicyclo[4.2.1]nonano.

EJEMPLO 7

25 Una solución de 1,7 g de bromhidrato de 5-bromo-



5 -2-dimetilaminoetil-2-(4-metoxifenil)ciclopentanona (Ejemplo 5) en 10 ml de agua se agita enérgicamente mientras se añade gota a gota 1 ml de amoníaco concentrado. Los cristales empiezan a depositarse tras unos pocos minutos, y se continúa la agitación durante 2 horas adicionales. Se filtra la mezcla y se seca el residuo y se recristaliza en etanol al 95%, dando placas brillantes, pf 255-258°C, desc., de metobromuro de 5-(4-metoxifenil)-2-metil-8-oxo-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

10 Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{22}BrNO_2$ : 56,47%C; 6,52%H; 4,11%N;  
23,48%Br

Hallado: 56,30%C; 6,53%H; 4,03%N;  
23,35%Br

15

#### EJEMPLO 8

Se pirolizan bajo vacío 1,4 g de metobromuro de 5-(3-metoxifenil)-2-metil-8-oxo-2-azabicyclo[3.2.1]octano (Ejemplo 6) finamente pulverizado. A medida que se eleva la temperatura del baño de calentamiento hasta 20 250°C, aparece líquido que es rápidamente destilado. Se vuelve a destilar el condensado, dando un aceite amarillento claro, p.eb. 135-138°C/0,3 mm, de 5-(3-metoxifenil)-2-metil-8-oxo-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

25

Análisis:



Calculado para  $C_{15}H_{19}NO$ : 73,44%C; 7,80%H; 5,71%N.

Hallado: 73,16%C; 8,04%H; 5,75%N.

5 Además, el metobromuro de 6-(3-metoxifenil)-  
-2-metil-9-oxo-2-azabicyclo[4.2.1]nonano se somete a  
una pirólisis térmica similar, justamente por encima de  
su punto de fusión, produciendo 6-(3-metoxifenil)-2-  
metil-9-oxo-2-azabicyclo[4.2.1]nonano.

#### EJEMPLO 9

10 Siguiendo un método similar al método de mani-  
pulación antes esquematizado en el ejemplo 8, el meto-  
bromuro de 5-(4-metoxifenil)-2-metil-8-oxo-2-azabicyclo-  
[3.2.1]octano (Ejemplo 7) produce un aceite. El aceite  
solidifica gradualmente, dando cristales rechonchos, pf  
96-97°C, de 5-(4-metoxifenil)-2-metil-8-oxo-2-azabi-  
15 ciclo[3.2.1]octano.

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{19}NO_2$ : 73,44%C; 7,80%H; 5,71%N

Hallado: 73,47%C; 7,92%H; 5,71%N

#### EJEMPLO 10

20 Una mezcla de 5,5 g de 5-(3-metoxifenil)-2-  
-metil-8-oxo-2-azabicyclo[3.2.1]octano (Ejemplo 8), 5,5  
ml de hidrato de hidrazina al 95%, 5,5 g de hidróxido  
potásico y 35 ml de trietilenglicol se agita a una tem-  
peratura de 160-165°C durante 4 horas, y luego a 190°C  
25 durante una hora adicional. La mezcla se enfría, se di-



luye con agua y se somete a extracción con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua, se secan y el éter se elimina, dejando un aceite que se convierte en la sal bromhidrato y se recristaliza en una mezcla de acetona-éter, dando agujas finas, pf 175-177°C, de bromhidrato de 5-(3-metoxifenil)-2-metil-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{21}NO \cdot HBr$ : 57,70%C; 7,10%H; 4,48%N; 25,58%Br.  
 Hallado 57,61%C; 7,12%H; 4,47%N; 25,57%Br.

Además, el 6-(3-metoxifenil)-2-metil-9-oxo-2-azabicyclo[4.2.1]nonano se trata según el método anterior, dando bromhidrato de 6-(3-metoxifenil)-2-metil-2-azabicyclo[4.2.1]nonano.

EJEMPLO 11

Siguiendo el método de manipulación esquematizado antes en el Ejemplo 10, una muestra de 5-(4-metoxifenil)-2-metil-8-oxo-2-azabicyclo[3.2.1]octano produce gránulos, pf 188-190°C, de bromhidrato de 5-(4-metoxifenil)-2-metil-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

Análisis:



Calculado para  $C_{15}H_{21}NO \cdot HBr$ : 57,70%C; 7,10%H; 4,48%N;  
25,58%Br.

Hallado: 57,41%C; 7,20%H; 4,44%N;  
25,63%Br.

5

#### EJEMPLO 12

Una solución de 4,16 g de 5-(3-metoxifenil)-2-metil-2-azabicyclo[3.2.1]octano (la base libre del Ejemplo 10) en 35 ml de cloroformo se añade gota a gota a una solución agitada de 2,1 g de bromuro de cianógeno en 15 ml de cloroformo, seguido por tratamiento a reflujo durante 3 horas y evaporación a sequedad. Se añade etanol al residuo y esta solución se evapora a sequedad, dejando un residuo que se recristaliza en una mezcla de éter-hexano dando agujas, pf 96-97°C, de 2-ciano-5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

15

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{18}N_2O$ : 74,37%C; 7,48%H; 11,56%N.

Hallado: 74,11%C; 7,59%H; 11,59%N.

#### EJEMPLO 13

20

Una solución de 0,34 g de 2-ciano-5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano (Ejemplo 12) en 25 ml de ácido clorhídrico al 5% se trata a reflujo durante 18 horas. La solución se enfría, se hace básica con hidróxido sódico y se somete a extracción con éter. La solución etérea se seca y concentra, dejando un aceite

25



que se convierte en su sal bromhidrato. La cristalización en una mezcla de acetona-acetato de etilo da cristales incoloros, pf 137,5-138,5°C, de bromhidrato de 5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

5

Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_{19}NO \cdot HBr$ : 56,37%C; 6,76%H; 4,69%N;  
26,79%Br.

Hallado: 56,28%C; 6,78%H; 4,60%N;  
26,98%Br.

10

#### EJEMPLO 14

Una mezcla de 1,3 g de 5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano (la base libre del Ejemplo 13), 1,0 g de 1-bromopentano, 1,0 g de bicarbonato sódico y 1,1 g de yoduro potásico en 15 ml de dimetilformamida se agita a 80°C durante 16 horas. Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra, dejando un residuo aceitoso. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre alúmina, con éter como eluyente. El producto así purificado se convierte en la sal bromhidrato y se

recristaliza en una mezcla de acetona-éter, dando rosetas, pf 144,5-146,5°C, de bromhidrato de 2-n-amil-5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

15

20

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{29}NO \cdot HBr$ : 61,95%C; 8,20%H; 3,80%N;  
21,69%Br.

25



13 MAR 1976

Hallado: 61,93%C; 8,27%H; 3,92%N; 22,04%Br.

EJEMPLOS 15-17

5 Siguiendo métodos similares al método de manipulación antes esquematizado en el Ejemplo 14, una muestra de 5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano (la base libre del Ejemplo 13) se trata con yoduro de n-propilo, 1-bromobutano y yodoetano, respectivamente, dando los compuestos relacionados a continuación en la Tabla IV.

10

15

20

25

TABLA IV

Análisis

Ej.	Fórmula empírica	P.f., °C	Calculado				Hallado			
			%C	%H	%N	%Br	%C	%H	%N	%Br
15	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO·HBr	223-224	60,00	7,70	4,11	23,47	60,06	7,89	4,03	23,60
16	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO·HBr	216-217	61,02	7,96	3,95	22,55	60,91	8,13	3,92	22,71
17	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO·HBr	148-149	58,89	7,41	4,29	24,49	58,83	7,60	4,27	24,29



13 MAR 1976

EJEMPLO 18

5 A una solución de 1,1 g de 5-(3-metoxifenil)-  
-2-azabicyclo[3.2.1]octano (la base libre del Ejemplo  
13) y 0,75 g de trietilamina en 15 ml de cloroformo se  
añaden gota a gota 0,93 g de cloruro de fenilacetilo.  
La solución de reacción se agita durante la noche a tem-  
peratura ambiente, se somete la solución a extracción  
10 con ácido clorhídrico al 10%, hidróxido sódico al 10% y  
agua, se seca y se evapora a sequedad, dejando una ami-  
da como residuo aceitoso. La amida se reduce a la amina  
con hidruro de litio y aluminio. Se prepara la sal brom-  
hidrato y se recristaliza en una solución de metanol-ace-  
tona-éter, dando agujas sedosas, pf 188-189°C, de bromhi-  
drato de 5-(3-metoxifenil)-2-fenetil-2-azabicyclo[3.2.1]-  
15 octano.

Análisis:

Calculado para  $C_{22}H_{27}NO \cdot HBr$ : 65,65%C; 7,01%H; 3,48%N.

Hallado: 65,72%C; 6,92%H; 3,37%N.

20 Además, se puede utilizar cloruro de 2-furil-  
acetilo en el método anterior, dando 2-[2-(2-furil)etil]-  
5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

EJEMPLOS 19-24

25 Siguiendo métodos similares al método de mani-  
pulación antes esquematizado en el Ejemplo 18, una mues-  
tra de 5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano (la



base libre del Ejemplo 13) se trata con cloruro de 2-tienilacetilo, cloruro de 4-clorofenilacetilo, cloruro de 4-metoxifenilacetilo, cloruro de 4-metilfenilacetilo, cloruro de 3-clorofenilacetilo, y cloruro de 3,4-dicloro  
5 fenilacetilo, respectivamente, dando los compuestos que se relacionan a continuación en la Tabla V.

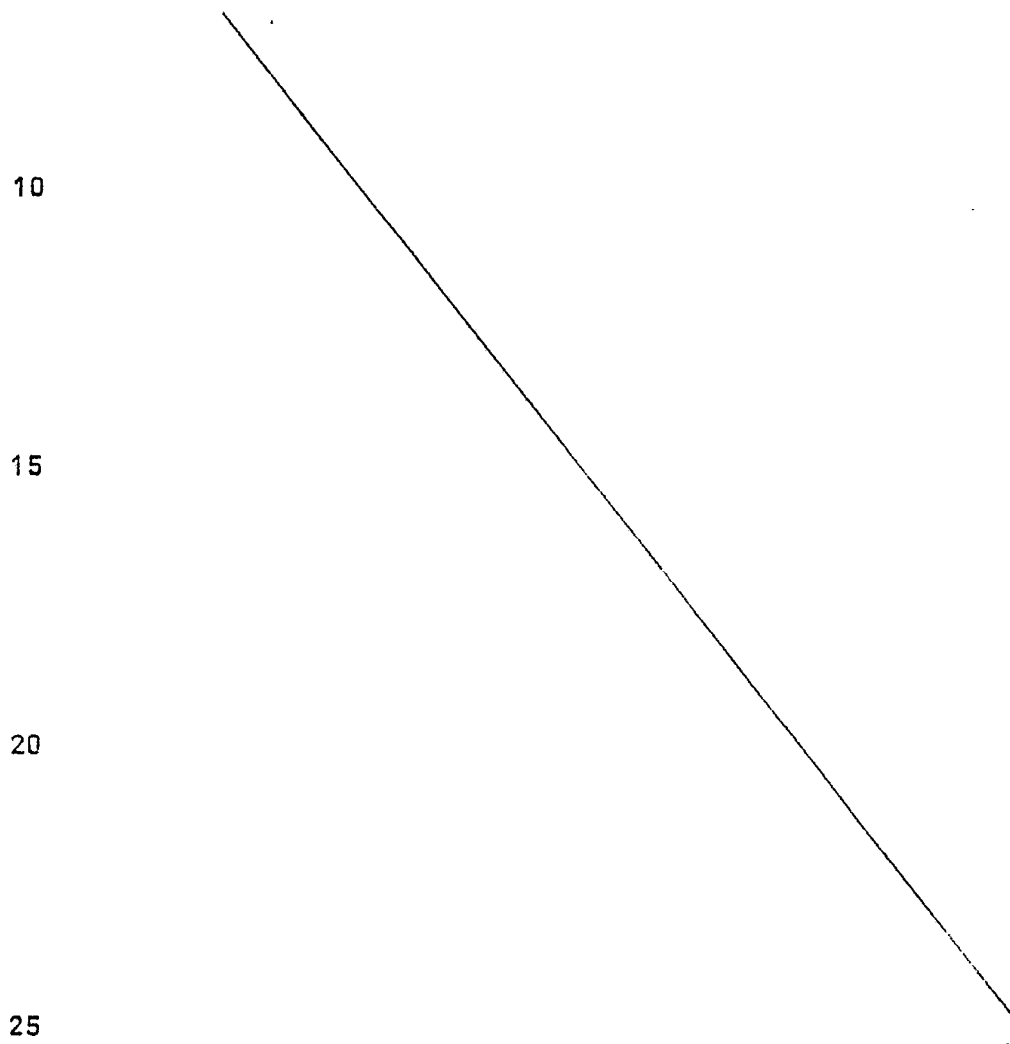


TABLA V

Análisis

Ej.	Fórmula empírica	P. f., pC	Calculado				Hallado			
			%C	%H	%N	%Br	%C	%H	%N	%Br
19	$C_{20}H_{25}NO_2 \cdot HBr$	173-175	58,83	6,42	3,43	19,59	58,80	6,51	3,45	19,65
20	$C_{22}H_{26}ClNO \cdot HBr$	204-206	60,48	6,23	3,21	18,29	60,70	6,24	3,22	18,33
21	$C_{23}H_{29}NO_2 \cdot HBr$	201-202	63,87	6,99	3,24	18,48	63,86	7,01	3,21	18,47
22	$C_{23}H_{29}NO \cdot HBr$	203,5- 205,5	66,33	7,26	3,36	19,19	66,55	7,32	3,28	19,25
23	$C_{22}H_{26}ClNO \cdot HBr$	225-227	60,48	6,23	3,21	18,29	60,35	6,32	3,10	18,17
24	$C_{22}H_{25}Cl_2NO_2 \cdot HBr$	239-240	56,05	5,56	2,97	16,95	56,19	5,51	3,07	16,87



13

EJEMPLO 25

Una mezcla de 1,0 g de 5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano (la base libre del Ejemplo 13), 1,5 g de  $\gamma$ -cloro-4-fluorobutirofenona-etilenglicol-cetal, 1,0 g de bicarbonato sódico y 1,0 g de yoduro potásico en 15 ml de dimetilformamida se agitan a 80°C durante 16 horas. Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra hasta un residuo aceitoso. Se añade una solución etanólica de cloruro de hidrógeno y la solución se agita a temperatura ambiente hasta que se efectúa la hidrólisis completa del cetal. La solución se hace básica y se somete a extracción con dicloruro de metileno, se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre alúmina, con éter como eluyente. El eluato se concentra hasta un aceite incoloro, se convierte en un bromhidrato cristalino y se recristaliza en una mezcla de metanol-éter, dando placas brillantes, pf 194-196°C, de bromhidrato de 2-[3-(4-fluorobenzóil)propil]-5-(3-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

## Análisis:

Calculado para  $C_{24}H_{28}FNO_2 \cdot HBr$ : 62,34%C; 6,32%H; 3,03%N;  
17,28%Br; 4,54%F;

Hallado: 62,39%C; 6,38%H; 2,99%N;  
17,51%Br; 4,51%F;



EJEMPLO 26

Una suspensión de 1,0 g de bromhidrato de 5-(3-metoxifenil)-2-fenetil-2-azabicyclo[3.2.1]octano (Ejemplo 19) en 15 ml de ácido bromhídrico al 48% se agita a reflujo durante 1 hora. La mezcla enfriada se filtra, dando cristales color canela que se recristalizan en una mezcla de metanol-acetona, dando cristales, pf 212-213°C, de bromhidrato de 5-(3-hidroxifenil)-2-fenetil-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

5

10

Análisis:

Calculado para  $C_{21}H_{25}NO \cdot HBr$ : 64,95%C; 6,75%H; 3,60%N; 20,58%Br.

Hallado: 64,80%C; 6,76%H; 3,48%N; 20,47%Br.

15

EJEMPLOS 27-40

Siguiendo el método de manipulación esquematizado en el Ejemplo 26, se preparan los compuestos fenólicos relacionados en la Tabla VI.

20

25

TABLA VI

Ej.	Material de partida	Fórmula empírica	P. f. °C	Disolvente de recristalización	Análisis					
					Calculado		Hallado			
				%C	%H	%C	%H	%N		
27	Ej. 13	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO·HBr	259-260	EtOH-Et <sub>2</sub> O	54,92	6,38	4,93	55,07	6,55	4,73
28	Ej. 16	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO·HBr	> 260	MeOH-Et <sub>2</sub> O	60,00	7,70	4,11	59,90	7,78	3,89
29	Ej. 17	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO·HBr	249-250	MeOH-acetona -Et <sub>2</sub> O	57,69	7,10	4,49	57,77	7,27	4,50
30	Ej. 25	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> FNO <sub>2</sub> ·HBr	207-208	MeOH-acetona -Et <sub>2</sub> O	61,59	6,07	3,12	61,49	6,17	3,07
31	Ej. 10	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO·HBr	254-255	MeOH-Et <sub>2</sub> O	56,37	6,76	4,69	56,24	6,74	4,65
32	Ej. 15	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO·HBr	251.5-253	Acetona/MeOH -Et <sub>2</sub> O	58,90	7,44	4,29	58,93	7,51	4,32
33	Ej. 14	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO·HBr	235.5-236.5	MeOH-Et <sub>2</sub> O	61,02	8,20	3,95	60,84	8,08	3,96
34	Ej. 19	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NOS·HBr	195-197	MeOH-Et <sub>2</sub> O	57,83	6,13	3,55	57,55	6,24	3,43
35	Ej. 11	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO·HBr	214-216	MeOH-Acetona -Et <sub>2</sub> O	56,37	6,76	4,69	56,13	6,83	4,65
36	Ej. 20	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClNO·HBr	266-267	MeOH-Acetona -Et <sub>2</sub> O	59,64	5,96	3,31	59,57	6,09	3,17
37	Ej. 21	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> ·HBr	278-279	MeOH-Acetona -Et <sub>2</sub> O	62,38	6,48	3,46	62,51	6,51	3,48
38	Ej. 22	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> NO·HBr	231-233	MeOH-Acetona -Et <sub>2</sub> O	65,65	7,01	3,48	65,40	6,86	3,39
39	Ej. 23	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClNO·HBr	217-219	MeOH-Acetona -Et <sub>2</sub> O	59,64	5,96	3,31	59,58	6,11	3,20
40	Ej. 24	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> NO·HBr	237-239	MeOH-acetona -Et <sub>2</sub> O	55,16	5,29	3,06	55,28	5,30	3,14



#### EJEMPLO 41

Una suspensión de 730 mg de 5-(3-hidroxifenil)-  
2-azabicyclo[3.2.1]octano (la base libre del Ejemplo 27)  
y 576 mg de bicarbonato sódico en 8 ml de dimetilformamida se agita durante 30 minutos, y se añaden 388 mg de  
5 bromuro de dimetilalilo en 2 ml de dimetilformamida, en  
un período de 5 minutos. La mezcla se agita bajo nitrógeno, a 90-100°C, durante 4 horas adicionales, y luego se  
filtra. El filtrado se concentra a un residuo semicristalino, que se purifica por cromatografía en columna sobre  
10 alúmina, con éter como eluyente. La amina terciaria purificada se convierte en su bromhidrato, que se recristaliza  
en una mezcla de etanol-éter, dando prismas brillantes, pf 215-216°C, desc., de bromhidrato de 2-dimetil  
15 alil-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr$ : 61,36%C; 7,44%H; 3,97%N;  
22,68%Br.

Hallado: 61,14%C; 7,52%H; 3,89%N;  
20 22,47%Br.

#### EJEMPLO 42

Siguiendo el método de manipulación antes resg  
ñado en el Ejemplo 14, una mezcla de 6,8 g de bromhidra-  
to de 5-(3-hidroxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano (Ejem  
25 plo 27), 1,2 g de carbonato potásico anhidro, 0,38 g de



bromuro de ciclopropilmetilo y unos pocos cristales de yoduro potásico en 10 ml de dimetilformamida produce cristales blancuzcos, pf 252-253°C, de bromhidrato de 2-ciclopropilmetil-5-(3-hidroxifenil)-2-azabicyclo-  
5 3.2.1octano.

Análisis:

Calculado para  $C_{17}H_{23}NO \cdot HBr$ : 60,36%C; 7,15%H; 4,14%N;  
23,62%Br.

Hallado: 60,19%C; 7,23%H; 3,96%N;  
10 23,61%Br.

EJEMPLO 43

Una suspensión de 1,13 g de bromhidrato de 5-(3-hidroxifenil)-2-azabicyclo3.2.1octano (Ejemplo 27), 5 ml de trietilamina y 8 ml de cloroformo se agita y trata gota a gota con 0,67 g de cloruro de 2-furoilo. Tras la adición total, la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a sequedad, se añade cloroformo, la solución en cloroformo se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, bicarbonato sódico diluido y agua, y se seca. Se elimina el disolvente, y la amida residual se reduce con una solución de hidruro de litio aluminio en tetrahidrofurano, y se prepara un bromhidrato que se recristaliza en una mezcla de metanol-éter, dando gránulos, pf. 226-228°C, de bromhidrato de 2-(2-furilmetil)-5-(3-  
15  
20  
25



hidroxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{21}NO_2 \cdot HBr$ : 59,34%C; 6,08%H; 3,84%N;  
21,93%Br.

5 Hallado 59,06%C; 5,89%H; 3,75%N;  
21,49%Br.

Además, siguiendo el anterior método de manipu-  
lación, sustituyendo el cloruro de 2-furoilo por cloruro  
de 2-furilacetilo, se produce 2-[2-(2-furil)etil]-5-(3-  
10 hidroxifenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano.

#### EJEMPLO 44

La base libre preparada a partir de 0,5 g de  
bromhidrato de 5-(3-hidroxifenil)-2-metil-2-azabicyclo-  
[3.2.1]octano (Ejemplo 31) se calienta con 10 ml de an-  
15 hídrido acético a 90-100°C durante 1 hora. Se elimina  
el líquido, dejando un residuo que se convierte en la  
sal bromhidrato y se recristaliza en una mezcla de ace-  
tona-acetato de etilo, dando cristales blancos, pf  
152-153°C, de bromhidrato de 5-(3-acetoxifenil)-2-metil-  
20 2-azabicyclo[3.2.1]octano.

Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HBr$ : 56,47%C; 6,51%H; 4,11%N;  
23,48%Br.

25 Hallado: 56,29%C; 6,59%H; 4,09%N;  
23,54%Br.

13 MAR 1970

EJEMPLO 45

5 Siguiendo el método de manipulación antes re-  
señado en el Ejemplo 10, 5,0 g de 2-(3-dimetilamino-  
propil)-2-(3-metoxifenil)ciclopentanona (Ejemplo 2) pro-  
ducen un aceite que se destila hasta un aceite incoloro,  
p.eb. 120-122°C/0,33 mm, de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-  
(3-metoxifenil)ciclopentano.

Análisis:  
Calculado para  $C_{17}H_{27}NO$ : 78,12%C; 10,41%H; 5,36%N.  
10 Hallado: 77,95%C; 10,55%H; 5,44%N.

EJEMPLO 46

15 Una solución de 2,50 g de 2-(2-dimetilamino-  
etil)-2-(4-metoxifenil)ciclopentanona (Ejemplo 4), 3 ml  
de hidrato de hidrazina al 95%, y 20 ml de trietilengli-  
col se trata según el método de manipulación del ejem-  
plo 10, produciendo un aceite. El aceite se convierte  
en la sal fumarato blanca, pf 157-158°C, fumarato de  
1-(2-dimetilaminoetil)-1-(4-metoxifenil)ciclopentano.

Análisis:  
20 Calculado para  $C_{16}H_{25}NO \cdot C_4H_4O_4$ : 66,09%C; 8,04%H; 3,85%N.  
Hallado 66,42%C; 8,10%H; 3,78%N.

EJEMPLO 47

25 Siguiendo el método de manipulación antes des-  
crito en el Ejemplo 10, se tratan 8,0 g de 2-(2-dimetil-  
aminoetil)-2-(3-metoxifenil)ciclopentanona (la base li-

bre del Ejemplo 3), 8 ml de hidrato de hidrazina al 95%, 8,0 g de hidróxido potásico y 60 ml de trietilenglicol, dando un aceite incoloro, p.eb. 110-112°C/0,33 mm, de 1-(2-dimetilaminoetil)-1-(3-metoxifenil)ciclopentano.

5 Se prepara el bromhidrato, y se recristaliza en una mezcla de metanol-acetona-éter, dando placas brillantes, pf 170-172°C.

Análisis:

10 Calculado para  $C_{16}H_{25}NO \cdot HBr$ : 58,54%C; 7,98%H; 4,26%N; 24,34%Br.

Hallado: 58,33%C; 7,97%H; 4,25%N; 24,32%Br.

EJEMPLO 48

15 Siguiendo el método de manipulación antes reseñado en el Ejemplo 12, una solución de 5,43 g de 1-(2-dimetilaminoetil)-1-(4-metoxifenil)ciclopentano (la base libre del Ejemplo 46) en cloroformo se añade a una solución agitada de 2,57 g de bromuro de cianógeno en cloroformo, dando un aceite. El aceite se disuelve en cloroformo, se somete a cromatografía en columna con una columna de gel de sílice, y se eluye con éter, produciendo un aceite naranja de 1-(N-ciano-N-metilaminoetil)-1-(4-metoxifenil)ciclopentano.

20 Análisis:

25



Calculado para  $C_{16}H_{22}N_2O$ : 74,38%C; 8,58%H; 10,85%N.  
 74,02%C; 8,67%H; 10,73%N.

EJEMPLO 49

5 Siguiendo el método de manipulación antes re-  
 señado en el Ejemplo 13, se trata una solución de 4,24  
 g de 1-(N-ciano-N-metilaminoetil)-1-(4-metoxifenil)ciclo-  
 pentano (Ejemplo 48) y 40 ml de ácido clorhídrico al 5%,  
 dando la sal blanca, pf 158-159°C, bromhidrato de 1-(4-  
 metoxifenil)-1-(2-metilaminoetil)ciclopentano.

10 Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{23}NO \cdot HBr$ : 57,32%C; 7,70%H; 4,46%N;  
 25,43%Br.

Hallado: 57,04%C; 7,72%H; 4,41%N;  
 25,51%Br.

15

EJEMPLO 50

20 Siguiendo en secuencia los métodos de manipu-  
 lación antes reseñados en los Ejemplos 12 y 13, una mues-  
 tra de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-(3-metoxifenil)ciclo-  
 pentano (Ejemplo 45) se convierte en el sólido, pf  
 106,5-108°C, clorhidrato de 1-(3-metoxifenil)-1-(3-metil-  
 aminopropil)ciclopentano.

Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{25}NO \cdot HCl$ : 67,71%C; 9,23%H; 4,92%N;  
 12,49%Cl.

Hallado: 67,14%C; 9,42%H; 4,82%N;  
 12,71%Cl.

25



EJEMPLO 51

5 Siguiendo el método de manipulación antes re-  
señado en los Ejemplos 48 y 49, 2,5 g de bromhidrato de  
1-(2-dimetilaminoetil)-1-(3-metoxifenil)ciclopentano  
(Ejemplo 47) se produce un bromhidrato que se recrista-  
liza en una mezcla de acetona-éter, dando placas bri-  
llantes, pf 143-144°C, de bromhidrato de 1-(3-metoxi-  
fenil)-1-(2-metilaminoetil)ciclopentano.

Análisis:

10 Calculado para  $C_{15}H_{23}NO \cdot HBr$ : 57,33%C; 7,69%H; 4,45%N;  
25,42%Br.  
Hallado: 57,19%C; 7,63%H; 4,40%N;  
25,50%Br.

EJEMPLOS 52-58

15 Siguiendo el método de manipulación antes re-  
señado en el Ejemplo 26, se preparan los compuestos fenó-  
licos relacionados en la Tabla VII.

20

25

TABLA VII

Ej.	Material de partida	Fórmula empírica	P. f., °C	Disolvente de re cristalización	Análisis					
					Calculado	Hallado				
					%C	%H	%N			
52	Ej. 1b	$C_{15}H_{21}NO_2$ *	152.5-154.5	Acetona hexano	72,86	8,55	5,66	73,01	8,68	5,52
53	Ej. 3	$C_{15}H_{21}NO \cdot HBr$	212-213	MeOH-acetona Et <sub>2</sub> O	54,88	6,75	4,26	54,62	6,89	4,18
54	Ej. 47	$C_{15}H_{23}NO \cdot HBr$	158-160	Acetona Et <sub>2</sub> O	57,33	7,69	4,45	57,19	7,86	4,41
55	Ej. 45	$C_{16}H_{25}NO \cdot HBr$	110-112	Acetona	58,54	7,98	4,26	58,81	8,10	4,11
56	Ej. 50	$C_{15}H_{23}NO \cdot HBr$	136-138	Acetona Et <sub>2</sub> O	57,33	7,69	4,45	57,56	7,92	4,29
57	Ej. 46	$C_{15}H_{23}NO \cdot HBr$	227-228	MeOH-Acetona -Et <sub>2</sub> O	57,33	7,69	4,45	57,05	7,92	4,47
58	Ej. 49	$C_{14}H_{21}NO \cdot HBr$	171-172	MeOH-Acetona -Et <sub>2</sub> O	56,00	7,39	4,67	55,81	7,37	4,54

\* Compuesto convertido a la base libre por alcalinización de la solución bromhídrica.



13 MAR 1976

EJEMPLO 59

5 Siguiendo el método de manipulación antes re-  
señado en el Ejemplo 18, se hacen reaccionar una solu-  
ción de 1,7 g de 1-(3-hidroxifenil)-1-(3-metilaminopro-  
pil)ciclopentano (la base libre del Ejemplo 56), 2,4 g  
de trietilamina en 30 ml de cloroformo, y 2,2 g de clo-  
ruro de ciclopropilcarbonilo en 5 ml de cloroformo, pro-  
duciendo el clorhidrato crudo, que se recristaliza en  
10 una mezcla de acetona-éter, dando cristales rómbicos,  
pf 93-94°C, de clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$ -(N-ciclopropilmetil-  
N-metil)aminopropil-1-(3-hidroxifenil)ciclopentano.

Análisis:

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO·HCl: 70,45%C; 9,93%H; 4,33%N.  
70,37%C; 9,42%H; 4,30%N.

15

EJEMPLO 60

20 Siguiendo el método de manipulación antes re-  
señado en el Ejemplo 25, sustituyendo el 5-(3-metoxi-  
fenil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano por 1-(2-dimetilamino-  
etil)-1-(4-metoxifenil)ciclopentano (la base libre del  
Ejemplo 49), se produce la sal, pf 144-145°C, bromhidra-  
to de 1-{N- $\sqrt{3}$ -(4-fluorobenzoil)propil-N-metilaminoetil}-  
1-(4-metoxifenil)ciclopentano.

Análisis:

25 Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>2</sub>·HBr: 62,76%C; 6,95%H; 2,93%N.  
Hallado: 63,01%C; 7,03%H; 2,86%N.

EJEMPLO 61

Una mezcla de 2,0 g de bromhidrato de 1-{N-  
 3-(4-fluorobenzóil)propil}-N-metilaminoetil}-1-(4-metoxi  
 5 fenil)ciclopentano (Ejemplo 60) y 20 ml de ácido bromhí-  
 drico al 48% se trata a reflujo durante 1 hora. Luego se  
 diluye la mezcla con agua de hielo y se evapora. El resi-  
 duo se disuelve en 30 ml de etanol absoluto y 15 ml de  
 cloroformo, y el disolvente mixto se elimina, dejando un  
 sólido color canela que se tritura con éter, se filtra y  
 se seca, dando un sólido. El sólido se recrystaliza en  
 10 una mezcla de metanol-acetona-éter, dando el producto,  
 pf 191-192°C, bromhidrato de 1-{N-3-(4-fluorobenzóil)-  
 propil}-N-metilaminoetil}-1-(4-hidroxifenil)ciclopentano.

Análisis:

15 Calculado para  $C_{24}H_{30}FNO_2 \cdot HBr$ : 62,06%C; 6,73%H; 3,02%N.  
 Hallado: 62,08%C; 6,78%H; 2,91%N.

20

25

REIVINDICACIONES

---

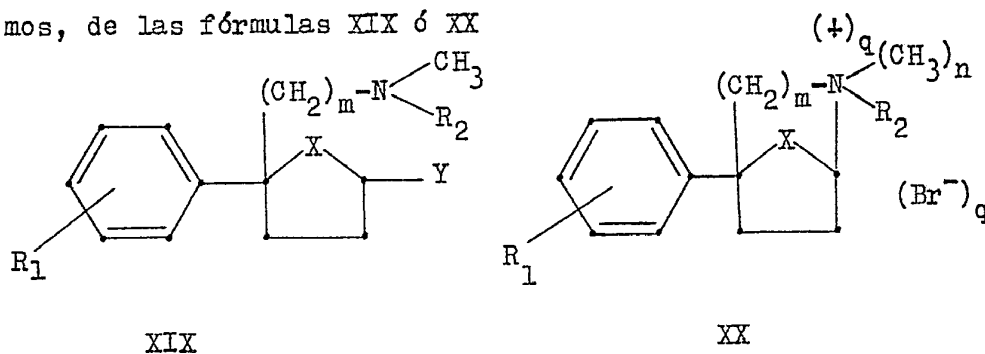
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de azabicicloalcanos y compuestos intermedios de los mismos, de las fórmulas XIX ó XX

15



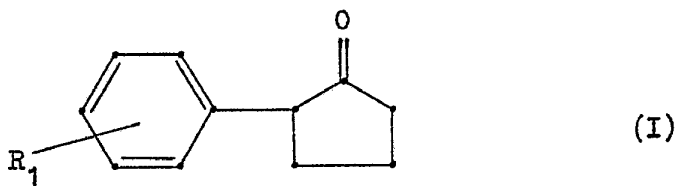
20

donde  $R_1$  es metoxi, hidroxilo o alcanoíloxi inferior;  $R_2$  es hidrógeno, alcoholo inferior de cadena rectilínea o ramificada, alqueno inferior, alcoholcicloalcoholo de 4 a 7 átomos de carbono, benzóilalcoholo inferior no sustituido y sustituido con halógeno en el que los sustituyentes están en el anillo fenílico, fenilalcoholo

25

inferior no sustituido y sustituido en el que los susti-

tuyentes están en el anillo fenílico y representan cloro, bromo, flúor, alcoxi inferior, hidroxilo, nitro, amino, alcohol inferior o acilamino inferior, heteroarilalcohol inferior en el que el grupo heteroarilo es tienilo, furilo, piridilo, pirrolilo o pirazinilo, o un radical ciano; X es CH<sub>2</sub> o C = O; Y es hidrógeno o bromo; m es el entero 2 ó 3; y n y q son siempre iguales, y son el entero 0 o 1; y de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I.



donde R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con un haluro de N-dimetil amino alcohol, para proporcionar un compuesto de la fórmula XIX en donde R<sub>1</sub> y m son como se han definido anteriormente, R<sub>2</sub> es metilo, X es C=O e Y es hidrógeno, y opcionalmente bromar ese compuesto para proporcionar un compuesto de la fórmula XIX en donde R<sub>1</sub> y m son como se han definido anteriormente, R<sub>2</sub> es metilo, X es C=O e Y es bromo, y opcionalmente ciclizar ese compuesto para proporcionar un compuesto de la fórmula XX en donde R<sub>1</sub> y m son como se han definido anteriormente,

$R_2$  es metilo, X es C=O y n y q son el entero 1, y opcionalmente convertir ese compuesto en un compuesto de la fórmula XX en donde  $R_1$  y m son como se han definido anteriormente,  $R_2$  es metilo, X es C=O y n y q son cero, y  
5 reducir ese compuesto a un compuesto de la fórmula XX en donde  $R_1$  y m son como se han definido anteriormente,  $R_2$  es metilo, X es  $CH_2$  y n y q son cero, y opcionalmente convertir ese compuesto en un compuesto de la fórmula XX en donde  $R_1$  y m son como se han definido anteriormente,  
10  $R_2$  es cianógeno, X es  $CH_2$  y n y q son cero, y opcionalmente hidrolizar ese compuesto para proporcionar un compuesto de la fórmula XX en donde  $R_1$  y m son como se han definido anteriormente,  $R_2$  es hidrógeno, X es  $CH_2$  y n y q son cero, y opcionalmente convertir ese compuesto en un compuesto de la fórmula XX en donde  $R_1$ , m y  $R_2$  son como se han definido anteriormente, excepto que  $R_2$  no es hidrógeno, cianógeno ni metilo, X es  $CH_2$  y n y q son cero, u opcionalmente reducir un compuesto de la fórmula XIX en donde  $R_1$  y m son como se han definido anteriormente,  
15  $R_2$  es metilo, X es C=O e Y es hidrógeno, para proporcionar un compuesto de la fórmula XIX en donde  $R_1$  y m son como se han definido anteriormente,  $R_2$  es metilo, X es  $CH_2$  e Y es hidrógeno, y opcionalmente convertir ese compuesto en un compuesto de la fórmula XIX en  
20 donde  $R_1$  y m son como se han definido anteriormente,  $R_2$

25



es cianógeno, X es CH<sub>2</sub> e Y es hidrógeno, y opcionalmente hidrolizar ese compuesto para proporcionar un compuesto de la fórmula XIX en donde R<sub>1</sub> y m son como se han definido anteriormente, R<sub>2</sub> e Y son hidrógeno y X es CH<sub>2</sub>, y opcionalmente convertir ese compuesto en un compuesto de la fórmula XIX en donde R<sub>1</sub>, m y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente, excepto que R<sub>2</sub> no es hidrógeno, cianógeno ni metilo, X es CH<sub>2</sub> e Y es hidrógeno, y opcionalmente O-desalcohilar un compuesto de la fórmula XIX o XX en donde R<sub>1</sub> es metoxi, para proporcionar un compuesto de la fórmula XIX o XX en donde R<sub>1</sub> es hidroxilo, y opcionalmente afilar ese compuesto para proporcionar un compuesto de la fórmula XIX o XX en donde R<sub>1</sub> es alcanciloxi inferior.

2ª.- Procedimiento para la preparación de azabicycloalcanos y compuestos intermedios de los mismos.

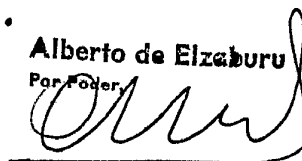
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. MAY 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder



MCC.  
12057