



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	AT
		20	447715		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			7-Mayo-1976		

PATENTE DE INVENCION

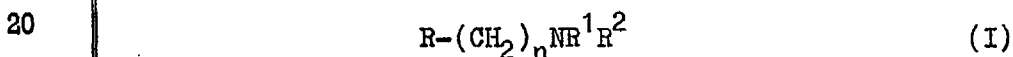
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
19348/75	8-5-1975	INGLATERRA.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA AMIN "		
22 FEB. 1977		
CONCEDIDA		
71 SOLICITANTE (ES)		
LILLY INDUSTRIES LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Henrietta House, Henrietta Place, London W.1. Inglaterra.		
72 INVENTOR (ES)		
DAVID CHRISTOPHER HORWELL; GRAHAM HENRY TIMMS, ambos de nacionalidad británica.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

CM.-

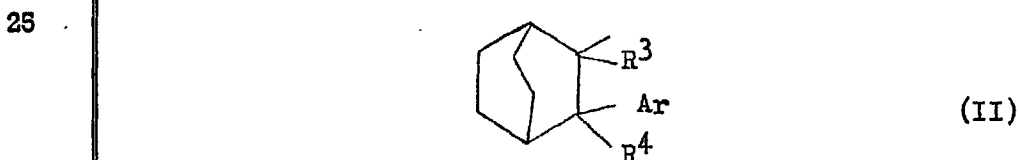
1 Esta invención se refiere a una nueva clase de deriva-  
dos de 2-fenilbicyclooctano y octeno que presentan una acti-  
vidad útil sobre el sistema nervioso central. La invención  
también proporciona métodos mediante los cuales pueden pre-  
5 pararse estos nuevos compuestos, nuevos productos interme-  
dios útiles en la preparación de los compuestos activos de  
la invención, composiciones farmacéuticas que contienen es-  
tos compuestos activos así como a métodos de tratamiento de  
los trastornos del sistema nervioso central con ellos.

10 En la solicitud de patente alemana publicada número  
2.354.931, por estos mismos solicitantes, se describe y rei-  
vindica una clase de derivados trans que también posee un  
núcleo de 2-fenilbicyclooctano y que ejerce actividad sobre  
el sistema nervioso central. En las memorias de patentes  
15 estadounidenses números 3.308.160 y 3.362.878 se describen  
también bicyclooctanos con actividad sobre el sistema nervio-  
so central.

De acuerdo con esta invención, se proporciona una amina  
de fórmula (I):



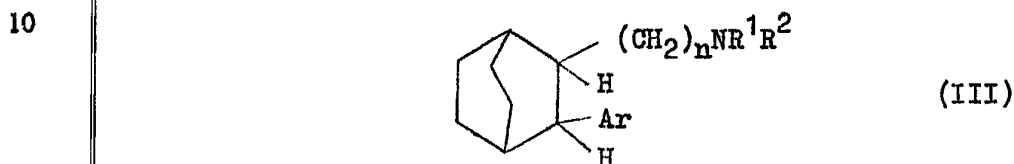
o una sal de adición de ácido de la misma, donde n es un nú-  
mero entero de 1 a 3, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>2</sup> es hidrógeno  
o alquilo C<sub>1-4</sub> y R es un grupo 2-fenilbicyclo de fórmula:



30 donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno de ellos un átomo de  
hidrógeno, encontrándose estos átomos de hidrógeno en rela-

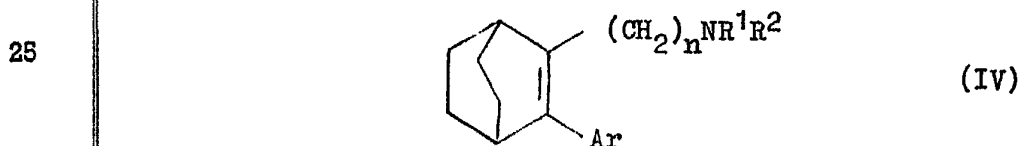
1 ción cis, o unidos representan un enlace químico sencillo y  
donde Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustitui-  
do.

5 Cuando  $R^3$  y  $R^4$  representan átomos de hidrógeno en posi-  
ción cis, los grupos Ar y  $-(CH_2)_nNR^1R^2$  también se encuen-  
tran en posición cis uno con respecto a otro. Estos cis-2-  
fenilbiciclooctanos de fórmula (I) pueden ser representados  
por la fórmula (III):



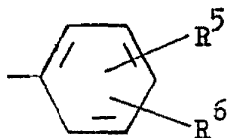
15 Los expertos en la técnica observarán que los compues-  
tos de fórmula (III) pueden existir en dos formas enantiomé-  
ricas y también se entiende fácilmente que la invención se  
extiende a la forma (+) o a la forma (-), así como a la mez-  
cla racémica.

20 Cuando  $R^3$  y  $R^4$  unidos representan un enlace químico  
sencillo, el 2-fenilbiciclooct-2-eno de fórmula (I) puede  
ser representado por la fórmula (IV):



30 Preferiblemente, el grupo fenilo opcionalmente susti-  
tuído Ar en los compuestos de fórmula (I) tiene la fórmu-

1 la:



5

donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan individualmente sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, nitro, amino, acilamino C<sub>2-5</sub>, mono- o di-alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; o unidos representan alquilen(C<sub>1-3</sub>)dioxi.

10

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son los que presentan una o más de las siguientes características:

15

- (a) n es 1;
- (b) R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;
- (c) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son grupos alquilo C<sub>1-3</sub> iguales o diferentes;
- (d) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metilo;
- (e) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son átomos de hidrógeno cis;
- (f) Ar es fenilo sustituido con halógeno en las posiciones 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 3,5 ó 3,4;
- (g) Ar es fenilo sustituido con uno o dos átomos de halógeno;
- (h) Ar es un grupo p-clorofenilo o p-bromofenilo;
- (i) Ar es 3,4-diclorofenilo o
- (j) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son átomos de hidrógeno cis y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (+).

20

25

En el caso más ventajoso, los compuestos de fórmula (I) presentan las características (a), (b), (e) y (g); (a), (b) y (f); (a), (d), (g) y (j); (a), (d) y (h); o (a), (d), (i) y (j).

30

1            Para evitar dudas, el término "alquilo C<sub>1-4</sub>" utilizado  
aquí, ya sea explícitamente o implícitamente como en el tér-  
mino "acil(C<sub>2-5</sub>)amino", incluye cualquier grupo alquilo de  
5            cadena lineal o ramificada que comprenda de 1 a 4 átomos de  
carbono. Así, R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> pueden ser un grupo metilo, etilo,  
n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o  
terc-butilo. Análogamente, el término "halógeno", se refiere  
a fluor, cloro, bromo o yodo.

10           Los compuestos de la invención actualmente preferidos  
son:

cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(p-clorofenil)biciclo{2.2.2}-  
octano,

cis-3-N-metilaminometil-2-(p-clorofenil)biciclo{2.2.2} octano,

15           cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(3,4-diclorofenil)biciclo-  
{2.2.2} octano,

cis-3-N-metilaminometil-2-(3,4-diclorofenil)biciclo{2.2.2} oc-  
tano,

cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(p-bromofenil)biciclo{2.2.2} -  
octano,

20           cis-3-N-metilaminometil-2-(p-bromofenil)biciclo{2.2.2} octano,  
y sus enantiómeros (+),

3-N-metilaminometil-2-(3,4-diclorofenil)biciclo{2.2.2} oct-  
2-eno y

25           3-N,N-dimetilaminometil-2-(3,4-diclorofenil)biciclo{2.2.2}-  
oct-2-eno.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por  
cualquiera de los métodos normales para la preparación de  
alquilaminas sustituidas.

30           De acuerdo con un aspecto de esta invención, se propor-  
ciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (I)

1 o una sal de adición de ácido del mismo, que consiste en:

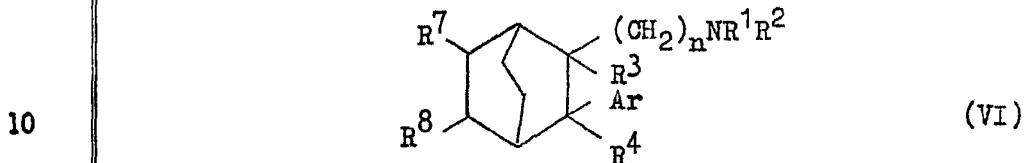
(A) reducir:

(i) un compuesto de fórmula (V):



5 donde m es 0, 1 ó 2 y Z es  $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}^1$  o  $-\text{C}(\text{OR}^1)=\text{NR}^1$ ; o

(ii) una olefina de fórmula (VI):



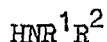
15 donde  $R^7$  y  $R^8$  unidos representan un enlace sencillo o, cuando  $R^3$  y  $R^4$  unidos representan un enlace sencillo,  $R^7$  y  $R^8$  representan independientemente átomos de hidrógeno;

(B) alquilar un compuesto de fórmula (VII):



o

20 (C) condensar una amina de fórmula:



con un compuesto de fórmula (VIII):

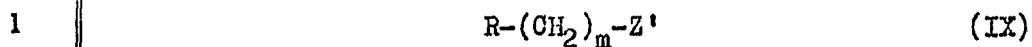


donde Q es un grupo saliente;

25 seguido opcionalmente, cuando  $R^3$  y  $R^4$  representan átomos de hidrógeno cis, por

(D) resolución del producto de fórmula (I) formado en la reacción (A), (B) o (C) en su forma enantiomérica (+) o (-).

30 Los métodos preferidos de preparación de acuerdo con esta invención implican el uso de un compuesto intermedio de fórmula (IX):



5 donde m es el definido anteriormente, es decir, n-1, y Z' representa Z o -CHO, -CN, -COCl, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NGO o -COOR<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> que, si es conveniente, puede reaccionar in situ en el medio de reacción en el que es formado.

10 Cuando R es un núcleo de biciclooctano, se prefiere con mucho el uso del nitrilo intermedio ya que el cis-nitrilo es térmicamente estable y el grupo nitrilo es un buen grupo activante en la reacción de Diels Alder mediante la cual se prepara esta clase de compuestos intermedios. Cuando R es un núcleo de bicicloocteno, se prefiere el uso del aldehído intermedio.

15 Los compuestos de fórmula (IX) son fácilmente convertidos en compuestos de fórmula (I) o en los análogos amínicos primarios de los mismos, por reducción aunque, cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan un enlace sencillo, deben adoptarse precauciones para evitar la reducción del radical olefínico. En el caso de los nitrilos y amidas de fórmula (IX), la reducción se lleva a cabo preferiblemente empleando un hidruro complejo como agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico, mientras que en el caso de los isocianatos de fórmula (IX), el tratamiento con un ácido mineral concentrado como el ácido clorhídrico produce la conversión deseada. Los aldehídos y ésteres de fórmula (IX) pueden ser  
20 aminados reductivamente a los compuestos deseados de fórmula (I) por reducción a los correspondientes alcoholes, por ejemplo empleando un hidruro complejo como agente reductor, conversión de los alcoholes en los correspondientes alquil o aril-sulfonatos (por reacción con un cloruro de alquil o arilsulfonilo tal como cloruro de metilsulfonilo o cloruro  
25  
30

1 de p-toluensulfonilo) y reacción de los sulfonatos con una  
amina de fórmula  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ . La aminación reductiva de los al-  
dehidos de fórmula (IX) también puede efectuarse por hidro-  
5 genación catalítica en presencia de amoniaco o una amina  
de fórmula  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ .

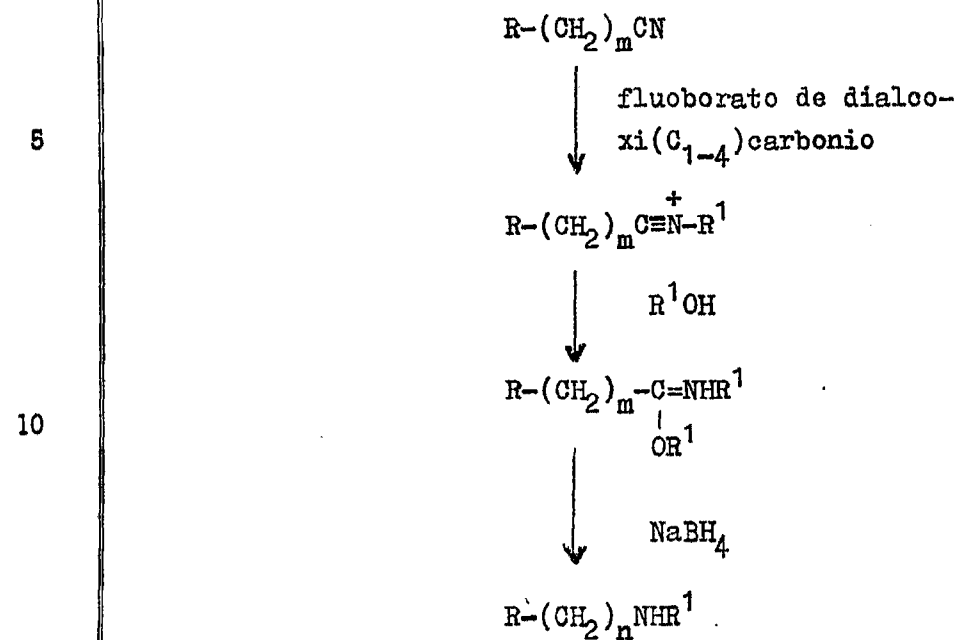
Alternativamente, los compuestos de fórmula (IX) donde  
Z' es  $-\text{CHO}$  pueden ser condensados directamente con una amina  
para dar la correspondiente base de Schiff que puede ser  
reducida con un hidruro complejo, preferiblemente borohidru-  
10 ro sódico, para dar un compuesto de fórmula (I) donde  $\text{R}^2$  es  
hidrógeno.

Cuando Z' es  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CONH}_2$  o  $-\text{CH}_2\text{NCO}$ , o la aminación re-  
ductiva antes realizada se lleva a cabo en presencia de amo-  
niaco, el producto resultante es una amina primaria de fór-  
15 mula  $\text{R}-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$  que después puede ser alquilado para pro-  
ducir un compuesto de fórmula (I) donde  $\text{R}^1$  y/o  $\text{R}^2$  es alqui-  
lo  $\text{C}_{1-4}$ . La alquilación puede llevarse a cabo de forma con-  
vencional, por ejemplo por alquilación reductiva, reacción  
con un haluro o sulfato de alquilo, reacción con un cloro-  
20 formiato de alquilo seguida de reducción del uretano resul-  
tante o, cuando hay que realizar la metilación, por reacción  
con ácido fórmico/formaldehido. Análogamente, los productos  
monoalquilados de fórmula (I), es decir, los compuestos de  
fórmula (I) donde  $\text{R}^2$  es hidrógeno, pueden ser alquilados  
25 para formar productos dialquilados de fórmula (I) donde  $\text{R}^2$   
es alquilo  $\text{C}_{1-4}$ .

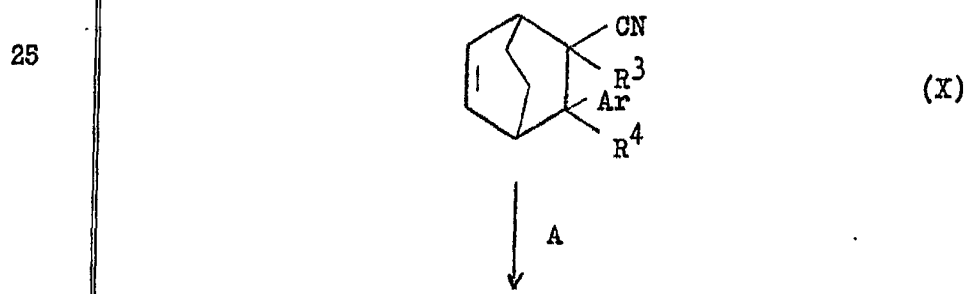
Cuando Z' es  $\text{CN}$ , el compuesto de fórmula (I) donde  $\text{R}^1$   
es hidrógeno y  $\text{R}^2$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  puede ser obtenido por tra-  
tamiento con la sal de oxonio correspondiente seguido de adi-  
30 ción del alcohol correspondiente y reducción con borohidru-

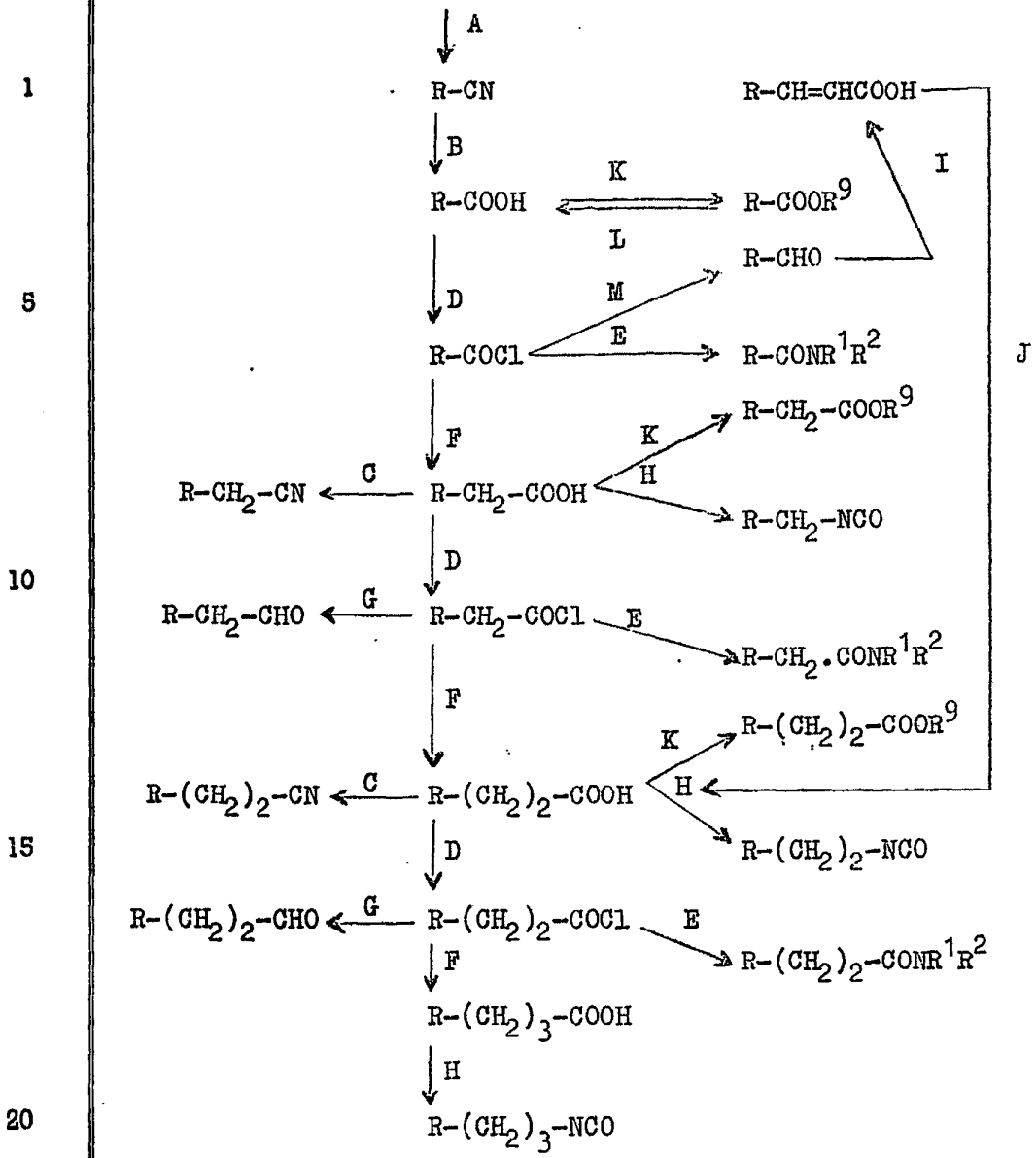
1 ro sódico (véase J. Org. Chem. 34, 627 (1969)).

Esta reacción puede ser ilustrada esquemáticamente así:



15 Los intermediarios anteriores de fórmula (IX) a excep-  
ción del compuesto donde R es un núcleo de biciclooctano,  
m es 0, Z' es -CN y Ar es p-clorofenilo, son nuevos y por  
consiguiente también forman parte de esta invención. Pueden  
obtenerse a partir del nitrilo de fórmula (X) de acuerdo con  
20 las siguientes secuencias de reacción donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>9</sup>  
son los definidos anteriormente.

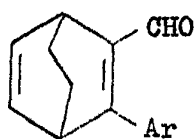




Quando  $R^3$  y  $R^4$  son átomos de hidrógeno cis, el cis-6-fenilbicyclo(2.2.2) oct-2-en-5-carbonitrilo de fórmula (X) puede ser preparado por una reacción de Diels-Alder entre el cis-cinamonitrilo apropiado y 1,3-ciclohexadieno. El cis-cinamonitrilo puede ser preparado por la vía descrita en J. Pharm. Sci., 54, 1110 (1965) o por descarboxilación del correspondiente ácido benzalcianoacético.

Quando  $R^3$  y  $R^4$  representan un enlace sencillo, el nitrilo de fórmula (X) puede ser preparado a partir del correspondiente aldehído de fórmula (XI):

1



(XI)

5

por reacción con hidroxilamina seguida de deshidratación de la oxima así formada con cualquier aceite deshidratante adecuado, por ejemplo  $P_2O_5$  o cloruro cianúrico.

10

Alternativa y preferiblemente, el aldehído de fórmula (XI) es directamente convertido en el ácido de fórmula  $RCOOH$  por hidrogenación selectiva seguida de tratamiento del aldehído parcialmente reducido con reactivo de Jones ( $Na_2Cr_2O_7/H_2SO_4$ ).

15

El aldehído de fórmula (XI) puede ser preparado mediante una reacción de Diels-Alder entre el aldehído fenilpropargílico apropiado y 1,3-ciclohexadieno.

20

La reacción A anterior implica la reducción del compuesto de fórmula (X) empleando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado como paladio en carbón, para producir un nitrilo de fórmula (IX) donde m es 0. Evidentemente, cuando  $R^3$  y  $R^4$  representan un enlace sencillo, debe emplearse una hidrogenación selectiva siendo interrumpida la reacción después de la absorción de un mol de hidrógeno. La reacción B se lleva a cabo por hidrólisis como es sabido y el ácido carboxílico resultante puede ser después convertido en el correspondiente cloruro de ácido - reacción D - por un método convencional, por ejemplo por reacción con cloruro de tionilo. Este último puede ser convertido después por síntesis de Arndt-Eistert - reacción F - en un ácido acético sustituido y, repitiendo las reacciones D y F,

25

30

1 puede obtenerse el ácido propiónico y el ácido butírico co-  
rrespondientemente sustituido. El ácido propiónico sustitui-  
do antes mencionado también puede ser preparado a partir del  
5 aldehido R-CHO mediante las reacciones I y J, siendo la reac-  
ción I la conocida reacción de Knoevenagel para producir un  
ácido acrílico 3-sustituido e implicando la reacción J la  
reducción del ácido acrílico empleando, por ejemplo, hidró-  
geno sobre un catalizador de paladio para producir el ácido  
propiónico deseado.

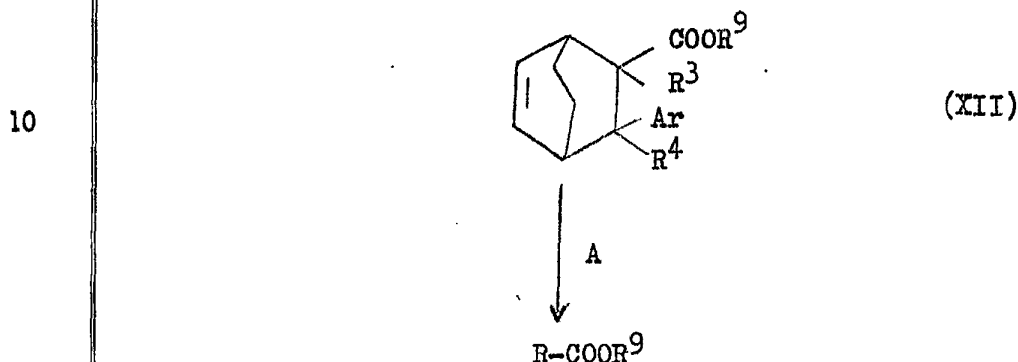
10 Mediante la reacción C, el ácido carboxílico antes men-  
cionado, ácido acético sustituido o ácido propiónico sus-  
tituido, puede ser convertido en los correspondientes nitrí-  
los de fórmula (IX) donde m es 0, 1 ó 2. La reacción C pue-  
de ser efectuada por tratamiento del ácido con amoníaco a  
15 temperaturas elevadas, en presencia de alúmina.

Los cloruros de ácido producidos por la reacción D an-  
terior son fácilmente convertidos - reacción E - en las ami-  
das deseadas de fórmula (IX), por reacción con la amina apro-  
piada de fórmula  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ . Además, por reducción de los cloru-  
20 ros de acetilo y de propionilo sustituidos antes producidos  
- reacción G - pueden obtenerse los aldehidos requeridos de  
fórmula (IX) donde m es 1 ó 2. La conocida reacción de  
Rosenmund constituye un medio de realizar esta reducción.

25 Los ácidos acético, propiónico y butírico sustituidos  
antes mencionados también pueden ser convertidos - reac-  
ción H - en los isocianatos deseados de fórmula (IX) donde  
m es 0, 1 ó 2. Esta conversión puede ser realizada formando  
la correspondiente azida de ácido ya sea por tratamiento  
del correspondiente cloruro de ácido con azida sódica o por  
30 formación de la correspondiente hidrazida de ácido y trata-

1 miento de esta última con ácido nitroso y después calentando  
la azida de ácido en solución bencénica o cloroformica.

La reacción K implica la esterificación convencional  
del ácido correspondiente, por ejemplo por reacción con un  
5 alcohol  $R^9-OH$ . Los ésteres de fórmula (IX) donde m es 0  
también pueden ser preparados mediante la siguiente secuen-  
cia de reacción:



donde la reacción A es la descrita anteriormente, obtenién-  
dose el compuesto de fórmula (IX) donde R es un núcleo de  
biciclooctano mediante una reacción de Diels-Alder entre  
el cis-cinamonitrilo apropiado y 1,3-ciclohexadieno, segui-  
do de hidrólisis y subsiguiente esterificación. El éster  
resultante puede ser después hidrolizado - reacción L - pa-  
ra formar el correspondiente ácido.

La reacción M puede ser efectuada por la conocida re-  
ducción de Rosenmund.

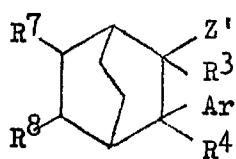
Como ya se ha dicho, la reacción A implica la reducción,  
por ejemplo mediante hidrogenación catalítica y, por lo tan-  
to, los expertos en la técnica observarán que, si Ar está  
sustituído con un grupo nitro, este último puede ser parcial  
o totalmente reducido al correspondiente producto amínico.  
Por consiguiente, si se desea un producto final sustituido  
30 nitrado, el intermediario apropiado de fórmula (IX) es pre-

1 feriblemente obtenido por nitración después de haber efec-  
tuado la reacción A y conversión subsiguiente del interme-  
diario nitrado en el compuesto deseado de fórmula (I), rea-  
lizada en condiciones que no reduzcan al sustituyente nitro.

5 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser prepa-  
rados por reducción de una olefina de fórmula (VI) como la  
definida anteriormente.

10 Esta reducción puede ser efectuada empleando hidróge-  
no sobre un catalizador tal como un metal del grupo VIII,  
por ejemplo platino o paladio. El catalizador puede ser so-  
portado sobre un vehículo inerte, por ejemplo carbón activo.  
Para efectuar la reacción, el compuesto insaturado de fór-  
mula (VI) puede disolverse en un disolvente inerte adecuado,  
15 por ejemplo etanol o acetato de etilo. Cuando se desea for-  
mar un compuesto de fórmula (I) donde  $R^3$  y  $R^4$  representan  
un enlace sencillo, debe realizarse la hidrogenación selec-  
tiva del grupo olefínico  $R^7/R^8$ .

20 Los compuestos de fórmula (VI) son nuevos. Pueden ser  
preparados a partir de compuestos de fórmula (XIII):



(XIII)

25 donde  $R^7$  y  $R^8$  son los definidos para la fórmula (VI) y don-  
de  $Z'$  es  $-CHO$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2R^9$  o  $CN$ , por cualquiera de los méto-  
dos antes descritos para convertir los mismos grupos  $Z'$ , en  
el compuesto de fórmula (IX), en  $-NR^1R^2$ , naturalmente con  
30 la condición de que estas manipulaciones no destruyan el  
carácter insaturado del radical de bicicloocteno.

1 Los compuestos de fórmula (XIII) donde  $R^3$  y  $R^4$  unidos representan un enlace sencillo,  $R^7$  y  $R^8$  representan átomos de hidrógeno y  $Z'$  representa un grupo aldehído, pueden ser preparados por:

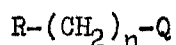
5 1. Reacción de Diels-Alder entre el trans-cinamaldehído apropiado y 1,3-ciclohexadieno seguida de reducción catalítica, bromación con bromuro cúprico y posterior deshidrobromación, preferiblemente con una mezcla de cloruro de litio-carbonato de litio o

10 2. Reacción de Diels-Alder entre el aldehído fenilpropargílico apropiado y 1,3-ciclohexadieno, seguido de reducción catalítica.

15 Los compuestos de fórmula (XIII) donde  $R^7$  y  $R^8$  unidos representan un enlace sencillo y  $Z'$  es CHO pueden ser preparados mediante una reacción de Diels-Alder entre 1,3-ciclohexadieno y un aldehído de fórmula  $ArR^4C=CR^3CHO$ .

20 El ácido, el cloruro de ácido, el éster y el nitrilo análogos pueden ser preparados análogamente empleando las modificaciones apropiadas en el proceso de síntesis anterior. La preparación de los compuestos de fórmula (XIII) donde  $R^7$  y  $R^8$  representan un enlace sencillo,  $R^3$  y  $R^4$  representan átomos de hidrógeno en posición cis y  $Z'$  es nitrilo, ya ha sido descrita anteriormente. Estos compuestos pueden ser convertidos en los ácidos, ésteres, etc. correspondientes por los métodos indicados anteriormente para el compuesto de fórmula (X), naturalmente con la excepción de que debe omitirse la etapa de reducción A.

25 Otro método de preparación de las aminas de fórmula (I) implica la condensación de un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

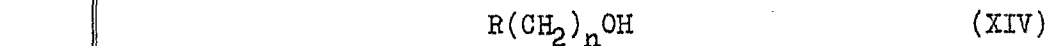
1 donde Q es un grupo saliente, siendo un átomo reactivo tal  
como un átomo de halógeno, v.g. un átomo de yodo, o un gru-  
po reactivo tal como un grupo sulfonato, v.g. mesilo o to-  
silo, con una amina de fórmula:



donde R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente.

El tipo anterior de reacción es muy conocido en la téc-  
nica y cualquier persona experimentada apreciará inmediata-  
mente la naturaleza de las condiciones de reacción neces-  
10 rias para efectuar la reacción y la identidad de los radica-  
les Q adecuados. Sin embargo, puede mencionarse de pasada  
que, como la reacción transcurre con eliminación de HQ, es  
aconsejable la presencia de un aceptor de protones tal como  
una base. Si se desea, la reacción puede llevarse a cabo  
15 en presencia de un disolvente adecuado como dicloruro de me-  
tileno o dimetilsulfóxido.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden derivar de los  
correspondientes alcoholes de fórmula (XIV):



Por ejemplo, para obtener un compuesto de fórmula  
(VIII) donde Q es cloro, el alcohol anterior puede reaccio-  
nar con pentacloruro u oxiclорuro de fósforo y para obte-  
ner un compuesto donde Q es tosilo o mesilo, el alcohol pue-  
de reaccionar con cloruro de p-toluensulfonilo o cloruro de  
25 metilsulfonilo.

Los alcoholes de fórmula (XIV) pueden derivar de los  
aldehidos de fórmula:



por reducción empleando un borohidruro metálico alcalino  
tal como un borohidruro sódico o hidruro de litio y alumi-

1 nio.

Los compuestos intermediós de fórmulas (VIII) y (XIV) son compuestos nuevos y por lo tanto constituyen un nuevo aspecto de esta invención.

5 También observarán los expertos en la técnica que un compuesto resultante de fórmula (I) donde Ar está sustituido con un grupo amino puede ser convertido en otros compuestos de fórmula (I) de manera convencional. Así, el compuesto amínico puede ser acilado para producir un producto deseado de fórmula (I) donde Ar está sustituido con un grupo acilamino  $C_{2-5}$  o monoalquilado o dialquilado para producir el compuesto deseado donde Ar está sustituido con un grupo mono- o di-alkil( $C_{1-4}$ )amino. Además, el producto amínico puede ser diazotado y la sal de diazonio resultante puede ser convertida en otros varios productos, por ejemplo por descomposición en un alcohol para dar el correspondiente compuesto alcoxi( $C_{1-4}$ ) o por reacción con un haluro cuproso para dar el correspondiente compuesto halogenado de fórmula (I).

20 Los compuestos de fórmula (I) producidos por los procedimientos anteriores pueden ser aislados como tales o en forma de sal de adición de ácido.

25 Las sales de adición de ácido son preferiblemente las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de adición con ácidos adecuados, como las formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico o fosfórico o con ácidos orgánicos como los ácidos orgánicos carboxílicos, por ejemplo glicólico, maleico, hidroximaleico, málico, tartárico, cítrico, salicílico, o-acetoxibenzoico, nicotínico o isonicotínico o con ácidos orgánicos

30

1 sulfónicos, por ejemplo metanosulfónico, etanosulfónico,  
2-hidroxietanosulfónico, toluen-p-sulfónico o naftalen-2-  
sulfónico. Aparte de las sales de adición de ácido farmacéu-  
ticamente aceptables, también están incluidas otras sales  
5 dentro de la definición de sales de adición de ácido como,  
por ejemplo, las formadas con ácido pícrico u oxálico; pue-  
den servir como productos intermedios en la purificación de  
los compuestos o en la preparación, por ejemplo, de otras  
sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o son  
10 útiles para la identificación, caracterización o purificación  
de las bases.

La sal de adición de ácido resultante puede ser conver-  
tida en el compuesto libre por métodos conocidos, por ejem-  
plo tratándola con una base, tal como un hidróxido u alcó-  
15 xido metálico, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino  
o alcalino-térreo, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido  
sódico, hidróxido potásico o hidróxido cálcico; con un car-  
bonato metálico, tal como un carbonato o hidrógeno-carbonato  
de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo carbonato  
20 o hidrógeno-carbonato sódico, potásico o cálcico; con amo-  
niaco o con un preparado cambiador de ión hidroxilo o con  
cualquier otro reactivo adecuado.

La sal de adición de ácido resultante también puede ser  
convertida en otra sal de adición de ácido de acuerdo con  
25 métodos conocidos; por ejemplo, una sal con un ácido inorgá-  
nico puede ser tratada con una sal metálica, por ejemplo una  
sal de sodio, bario o plata, de un ácido en un diluyente  
adecuado donde la sal inorgánica resultante sea insoluble  
y de esta forma se separa del medio de reacción. Una sal de  
30 adición de ácido también puede convertirse en otra sal de

1        adición de ácido por tratamiento con un preparado cambiador  
de anión.

5        Como se ha dicho anteriormente, cuando  $R^3$  y  $R^4$  repre-  
sentan átomos de hidrógeno cis, el compuesto de fórmula (I)  
puede existir en dos formas enantioméricas. Aunque el race-  
mato presenta actividad antidepresiva por sí mismo, en cier-  
tas circunstancias puede ser conveniente resolver el racema-  
to en sus formas dextrógira (+) y levógira (-). La resolu-  
ción puede efectuarse por cualquier método convencionalmen-  
te empleado en la resolución de bases ópticamente activas,  
10        tal como la reacción con ácidos ópticamente activos de este-  
reoquímica conocida, seguida de cristalización fraccionada  
de las sales formadas. Son ácidos ópticamente activos ade-  
cuados que pueden ser mencionados los ácidos (+) o (-) tar-  
tárico, málico, mandélico o canforsulfónico, siendo prefe-  
rido el uso de este último ácido. Se ha encontrado que los  
enantiómeros (+) de los compuestos de fórmula (I) tienen una  
15        actividad especialmente específica sobre el sistema nervio-  
so central.

20        Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición  
de ácido farmacéuticamente aceptables, presentan actividad  
antidepresiva y por lo tanto son útiles para el tratamiento  
de diversos estados depresivos en mamíferos. Su utilidad  
ha sido demostrada en procedimientos de ensayo muy conoci-  
dos tales como el antagonismo de la hipotermia inducida por  
25        la reserpina en ratones e inhibición de la re-absorción de  
noradrenalina (NA) y 5-hidroxitriptamina (5HT) en los  
sinaptosomas del cerebro del ratón. Son poco tóxicos.

30        Como se ha observado antes, los compuestos activos de  
esta invención forman sales de adición de ácido y, cuando

1 estas sales son farmacéuticamente aceptables, son igualmente  
útiles para los tratamientos aquí mencionados. Los compues-  
tos activos y sus sales de adición de ácido farmacéuticamen-  
te aceptables de esta invención son eficaces dentro de am-  
5 plios límites de dosificación, dependiendo la dosis real ad-  
ministrada de factores tales como el compuesto particular  
que está siendo utilizado, del estado en tratamiento y el  
tipo y tamaño del mamífero en tratamiento. Sin embargo, la  
dosis diaria requerida estará comprendida normalmente entre  
10 0,1 y 20 mg/kg, por ejemplo, en el tratamiento de adultos  
humanos, pueden utilizarse dosis individuales de 0,1 a  
5 mg/kg mientras que en el tratamiento de animales experimen-  
tales como ratones y ratas, pueden emplearse dosis indivi-  
duales de 1 a 50 mg/kg.

15 Los compuestos activos y sales de esta invención nor-  
malmente son administrados por vía oral o por inyección y,  
para este fin, estos compuestos y sales se utilizarán habi-  
tualmente en forma de composición farmacéutica. Estas compo-  
siciones se preparan de forma conocida en la técnica farma-  
c20 céutica y, normalmente, contienen por lo menos un compues-  
to activo o una sal del mismo de esta invención, en asocia-  
ción con un vehículo del mismo farmacéuticamente aceptable.  
Al preparar las composiciones de esta invención, normalmen-  
te se mezcla el ingrediente activo con un vehículo, o se di-  
25 luye con un vehículo o se introduce dentro de un vehículo  
que puede encontrarse en forma de cápsula, papelillo, bolsi-  
ta u otro envase. Cuando el vehículo sirve como diluyente,  
puede ser un material sólido, semisólido o líquido que ac-  
tua como vehículo, excipiente o medio del ingrediente activo.  
30 Algunos ejemplos de vehículos adecuados son la lactosa,

1 dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma ará-  
biga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, ja-  
rabe, metilcelulosa, hidroxibenzoato de metilo y de propilo,  
5 talco, estearato magnésico o aceite mineral. Como es sabido,  
las composiciones de la invención pueden ser formuladas pa-  
ra liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente  
activo después de su administración al paciente.

De acuerdo con la vía de administración, las compo-  
siciones anteriores pueden ser formuladas como tabletas,  
10 cápsulas o suspensiones para uso oral y soluciones para in-  
yección parenteral. Preferiblemente, las composiciones se  
formulan en forma de dosis unitaria, comprendiendo cada do-  
sis de 1 a 500 mg, más corrientemente de 5 a 250 mg, del in-  
grediente activo.

15 Por consiguiente, en un aspecto de la invención, se  
proporciona una composición farmacéutica que comprende un  
compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido del  
mismo farmacéuticamente aceptable, asociado con un vehículo  
del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto de la invención, se proporciona un mé-  
todo de preparación de una composición farmacéutica como la  
descrita anteriormente, que consiste en mezclar un compues-  
to de fórmula (I), o una sal de adición de ácidos del mismo  
farmacéuticamente aceptable, con un vehículo farmacéuticamen-  
25 te aceptable.

Todavía en otro aspecto de la invención, se proporcio-  
na un método de tratamiento de los estados depresivos en  
mamíferos, especialmente seres humanos, que consiste en ad-  
30 ministrar una cantidad quimioterapéuticamente efectiva de  
un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

1 | aceptable del mismo, al mamífero enfermo.

Debe quedar claro que las características preferidas establecidas después de la descripción inicial de los compuestos de fórmula (I) anteriores son aplicables mutatis mutandis a todos los demás aspectos de la invención.

La invención será ilustrada ahora mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Hidrocloruro de cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(o-clorofenil)-biciclo{2.2.2} octano

(a) cis-o-Clorocinamonitrilo

Se mezclan íntimamente 40 g (0,193 moles) de ácido o-clorobenzalcianoacético con 3 g de cobre en polvo y 1 g de óxido cuproso y se calienta a vacío a una temperatura de 240°C, con intenso desprendimiento de dióxido de carbono. El destilado es un aceite amarillo pálido que contiene 71 % de cis-nitrilo según demuestra el análisis RMN. Se realiza una destilación fraccionada de la mezcla recogiendo las primeras fracciones que contienen el isómero cis puro, p.e. 90-92°C a 1,2 mm/Hg.

(b) cis-5-(o-Clorofenil)-6-ciano-biciclo{2.2.2}oct-2-eno

Se introducen 13 g (80 milimoles) de cis-o-clorocinamonitrilo y 11,43 ml (120 milimoles) de 1,3-ciclohexanodieno en un tubo sellado que contiene trazas de hidroquinona y 1,2-diclorobenceno y se calienta a 150-160°C durante dos semanas. El producto oleoso se lava varias veces con éter de petróleo (40-60°C) frío, después de haber eliminado inicialmente los disolventes de punto de ebullición alto, y después se lava repetidas veces con éter de petróleo (60-80°C) caliente. Estas últimas aguas de lavado se recogen y redu-

1 cen a un aceite viscoso (15 g de producto crudo; 77 %). Por  
cristalización de una pequeña parte de este aceite se obtie-  
ne un sólido cristalino blanco (p.f. 105-106°C). El resto  
se utiliza en la siguiente reacción.

5 (c) cis-2-(o-Clorofenil)-3-cianobiciclo{2.2.2}octano

Se disuelven 5,9 g (243 milimoles) de cis-5-(o-Cloro-  
fenil)-6-ciano-biciclo{2.2.2}oct-2-eno crudo en 40 ml de eta-  
nol absoluto y se reduce a la presión atmosférica sobre  
0,6 g (10 % en peso) de paladio al 5 % en carbón. Después  
10 de que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno,  
se filtra el catalizador y la solución se reduce a un aceite  
(4,72 g, 80 %). Por recristalización en etanol se obtiene  
un sólido cristalino blanco (p.f. 96-98°C).

15 (d) Hidrocioruro de cis-3-aminometil-2-(o-clorofenil)bici-  
clo{2.2.2}octano

Se añaden gota a gota 4,0 g (16,4 milimoles) de cis-2-  
(o-clorofenil)-3-ciano-biciclo{2.2.2}octano en 10 ml de te-  
trahidrofurano seco a una solución agitada y enfriada de  
0,87 g (23,2 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en  
20 ml de tetrahidrofurano seco. Después de la adición, se  
deja calentar la solución a la temperatura ambiente y se  
agita durante la noche. Después de añadir agua, la solución  
se separa por decantación del material sólido que se lava  
con éter. Se combinan las soluciones y después se lavan con  
25 HCl 2N. Se separa la capa acuosa, se alcaliniza con solu-  
ción 2N de NaOH y la amina se extrae utilizando acetato de  
etilo. Después de secar los extractos combinados sobre sul-  
fato magnésico, filtrar y separar el disolvente, se obtiene  
30 un aceite que al disolverlo en ácido clorhídrico etanólico  
y añadir lentamente éter da 2,8 g del compuesto del título,

1 p.f. 220-223°C.

(e) Hidrocioruro de cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(o-cloro-  
fenil)biciclo{2.2.2}octano

5 A 2,3 g (8,1 milimoles) de cis-3-aminometil-2-(o-cloro-  
fenil)biciclo{2.2.2}octano se añaden 1,55 g (18,5 milimoles)  
de hidrógeno-carbonato sódico y 50 ml de dimetilformamida.  
El matraz se enfría en hielo y se añade lentamente una mez-  
cla de 2,03 ml (45 milimoles) de ácido fórmico al 90 % y  
3,87 ml (45 milimoles) de formaldehido. Después de la adi-  
10 ción, la solución se calienta lentamente a reflujo. Al cabo  
de 4 horas se enfría la solución, se agrega sobre 50 ml de  
agua, se alcaliniza a pH 8 con hidróxido potásico sólido y  
se extrae con acetato de etilo. Las capas de acetato de eti-  
lo combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato mag-  
15 nésico, se filtran y se someten a presión reducida para dar  
un aceite pardo (2,2 g). Se forma la sal en ácido clorhídri-  
co etanólico y se recristaliza en una mezcla de etanol y  
éter (1,7 g, p.f. 215-217°C)

EJEMPLOS 2 Y 3

20 Las siguientes biciclo{2.2.2}octilaminas se preparan  
de forma similar:

hidrocioruro de cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(m-clorofenil)-  
biciclo{2.2.2}octano, p.f. 206-7°C,

25 hidrocioruro de cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-fenil-biciclo-  
{2.2.2}octano, p.f. 220-3°C.

EJEMPLO 4

Hidrocioruro de cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(p-fluorfenil)-  
biciclo{2.2.2}octano

30 Una mezcla de 3 g (0,0128 moles) de cis-3-aminometil-2-  
(p-fluorfenil)-biciclo{2.2.2}octano (preparado como en el

1 Ejemplo 1 (d), a excepción de que el p-fluorcinamonitrilo  
se prepara a partir de p-fluorbenzaldehido y ácido ciano-  
acético por el procedimiento indicado en Organic Reactions,  
5 15, 374-381), 30 ml de ácido acético, 30 ml de etanol, 10 ml  
de formaldehido al 40 % en agua (0,051 moles) y 1 g de pa-  
ladio al 5 % en carbón se hidrogenan en un aparato Parr  
(60 psi, 4,2 kg/cm<sup>2</sup>). Al cabo de 4 horas, se filtra el cata-  
lizador y se evapora el filtrado. El aceite se disuelve en  
ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. Los extrac-  
10 tos ácidos se alcalinizan con NaOH 5N y se extraen con éter.  
Se lava el éter con agua, se seca sobre sulfato magnésico y  
se evapora para dar 2,6 g (80,4 %) de un aceite que, disol-  
viéndolo en cloruro de hidrógeno etanólico y agregando éter,  
produce el hidrocioruro. Rendimiento: 1,9 g (50 %), p.f.  
15 232-4°C.

EJEMPLO 5

Hidrocioruro de cis-2-(p-fluorfenil)-3-N-metilaminometil-  
biciclo{2.2.2}octano

20 A una mezcla de 1,34 g (0,006 moles) de cis-3-amino-  
metil-2-(p-fluorfenil)-biciclo{2.2.2}octano, preparado de  
forma similar a la del Ejemplo 1 (d), y 7,92 g (0,078 moles)  
de carbonato sódico en 25 ml de éter a 0°C se añaden gota a  
gota 12,0 g (0,06 moles) de anhídrido trifluoracético. Des-  
25 pués de agitar a la temperatura ambiente durante 2 horas,  
se vierte la mezcla en agua/hielo y se extrae con cloroformo.  
El cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato  
magnésico y se evapora para dar 2 g de un aceite. Después de  
disolver el aceite en 50 ml de acetona, se añaden 4,6 g  
30 (0,03 moles) de yoduro de metilo y a continuación 1,4 g  
(0,03 moles) de hidróxido potásico, seguido de reflujo du-

1 rante 1 hora. Después de evaporar, el residuo se agrega sobre 50 ml de agua y se calienta a reflujo durante 20 minutos. Después de extraer con éter, se lava el éter, se seca y se evapora para dar un aceite que, al disolverlo en cloruro de hidrógeno etanólico y agregar éter, produce cristales blancos. Rendimiento: 0,4 g (24,6 %), p.f. 236-8°C.

EJEMPLO 6

(a) cis-3,4-Diclorocinamonitrilo

Se calientan a reflujo durante 1 día 175 g (1 mol) de 3,4-diclorobenzaldehído, 100 g (1,15 moles) de ácido cianoacético y piridina. Por evaporación se obtiene un aceite que se destila fraccionadamente empleando una columna de 1 pie (30,5 cm) de longitud y 0,5 pulgadas (12,7 mm) de diámetro, rellena de hélices de vidrio. El rendimiento global es de 88,9 g (45 %, 30 % de cis/70 % de trans).

El rendimiento de isómero cis puro aislado es de 17 g (9 %), p.f. 60-60,5°C, p.e. 110°C a 0,15 mm.

En la siguiente etapa (b) solamente se utiliza el isómero cis puro.

20 (b) cis-6-Ciano-5-(3,4-diclorofenil)-bicielo{2.2.2}oct-2-eno

En un tubo sellado se calientan 13,8 g de 1,3-ciclohexadieno (solución al 60 %, 0,17 moles), 17 g (0,085 moles) de cis-3,4-diclorocinamonitrilo y 10 ml de benceno, en presencia de algunos cristales de hidroquinona a 160°C. Al cabo de 17 días se evapora la solución y el residuo se extrae con éter de petróleo caliente (60-80°C). Se evapora el éter de petróleo para dar un sólido que se recristaliza en etanol para dar grandes cristales del compuesto del título. Rendimiento: 12,3 g (51,5 %) p.f. 115-116°C.

30

1 (c) cis-3-Ciano-2-(3,4-diclorofenil)biciclo{2.2.2} octano

Se hidrogenan 12 g (0,043 moles) de cis-6-ciano-5-(3,4-diclorofenil)biciclo{2.2.2} oct-2-eno en 50 ml de etanol y 30 ml de cloroformo, a 60 psi (4,2 kg/cm<sup>2</sup>), en presencia de 5 1,2 g de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora para dar 12 g del compuesto del título en forma de un sólido que se recristaliza en etanol. Rendimiento: 8,4 g (70 %), p.f. 82-83°C.

10 (d) Hidrocloreuro de cis-3-aminometil-2-(3,4-diclorofenil)-biciclo{2.2.2} octano

A 0,8 g (0,021 moles) de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter se añaden gota a gota a 0°C 4 g, (0,014 moles) de cis-3-ciano-2-(3,4-diclorofenil)biciclo{2.2.2} octano en 30 ml de tetrahidrofurano. Al cabo de 4 horas, se añaden con precaución 1 ml de NaOH 5N y después 4 ml de agua, para 15 producir un fino precipitado blanco que se filtra. El filtrado se seca y evapora para producir un aceite. Agregando cloruro de hidrógeno etanólico, se forman cristales blancos de la sal hidrocloreuro. Rendimiento: 3 g (65,6 %), p.f. 20 274-277°C.

(e) Hidrocloreuro de cis-2-(3,4-diclorofenil)-3-N-metilaminometil-biciclo{2.2.2} octano

Se calientan a reflujo con agitación, durante 1 día, 25 0,9 g (0,0032 moles) de cis-3-ciano-2-(3,4-diclorofenil)-biciclo{2.2.2} octano, 0,8 g (0,0128 moles) de fluoborato de dimetoxicarbonio y 25 ml de diclorometano. La mezcla se enfría a 0°C y se añaden 4 ml de etanol seguido de evaporación. El residuo se disuelve en 15 ml de metanol y, a 0°C, se añaden cuidadosamente 0,75 g (0,02 moles) de borohidruro sódico. 30 Al cabo de 1 hora a 0°C, la mezcla se acidula con HCl

1 5N y se evapora. El residuo se diluye con agua y se extrae  
con éter. Se alcaliniza la fase acuosa (NaOH 5N) y se extrae  
con éter. Se lava el éter, se seca y evapora para dar un  
5 aceite que al disolverlo en cloruro de hidrógeno etanólico  
forma el producto del título en forma de agujas blancas.  
Rendimiento: 0,72 g (67 %), p.f. 247-248°C.

EJEMPLO 7

Hidrocloruro de cis-3-N-Metilaminometil-2-fenil-biciclo-  
{2.2.2}octano

10 Se calientan a reflujo con agitación, durante 1 día,  
2,1 g (0,01 moles) de cis-3-ciano-2-fenil-biciclo{2.2.2}-  
octano, preparado como en el Ejemplo 1 (c), 3,2 g (0,02 mo-  
les) de fluoborato de dimetoxicarbonio y 25 ml de diclorome-  
tano. La mezcla se enfría a 0°C y se añaden 3 ml de etanol  
15 seguido de evaporación. El residuo se disuelve en 25 ml de  
metanol y, a 0°C, se añaden cuidadosamente 2 g (0,05 moles)  
de borohidruro sódico. Al cabo de 1 hora a 0°C, la mezcla se  
acidula con HCl 5N y se evapora. El residuo se diluye con  
agua y se extrae con éter. La fase acuosa se alcaliniza con  
20 NaOH 5N y se extrae con éter. Se lava el éter, se seca sobre  
sulfato magnésico y se evapora para dar un aceite que al di-  
solverlo en cloruro de hidrógeno etanólico forma agujas  
blancas. Rendimiento: 1 g (38 %), p.f. 213-215°C.

EJEMPLO 8

25 Hidrocloruro de 3-N,N-dimetilaminometil-2-fenil-biciclo-  
{2.2.2} oct-2-eno

(a) 3-Formil-2-fenil-biciclo{2.2.2}oct-2,5-dieno

30 Se calientan a reflujo 10 ml de una solución al 70 %  
de 1,3-ciclohexadieno (0,09 moles) y 4 g (0,03 moles) de  
aldehído fenilpropargílico, en presencia de algunos crista-

1 les de hidroquinona durante 5 días. Se evapora la solución  
y se destila el residuo. Rendimiento: 3,8 g (61 %), p.e.  
110-120°C a 0,1 mm. El espectro RMN indica que la mezcla  
contiene 75 % del producto requerido.

5 (b) 3-Formil-2-fenil-biciclo{2.2.2} oct-2-eno

Se hidrogenan durante 1 semana 3,7 g (0,018 moles) de  
3-formil-2-fenil-biciclo{2.2.2} octa-2,5-dieno, 0,3 g de pa-  
ladio al 5 % en carbón y 100 ml de acetato de etilo. Se se-  
para el catalizador por filtración, se evapora el filtrado  
10 y el residuo se destila dos veces. Rendimiento: 1,9 g (51 %),  
p.e. 160°C a 0,2 mm/Hg.

(c) 3-Formil-2-fenil-biciclo{2.2.2} oct-2-eno (método alter-  
nativo)

15 Se añaden 10,7 g (0,05 moles) de trans-3-formil-2-  
fenil-biciclo{2.2.2} octano en 50 ml de cloroformo a 22,3 g  
(0,1 moles) de bromuro cúprico en 50 ml de acetato de etilo.  
La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, se deja du-  
rante la noche a la temperatura ambiente, se trata con car-  
bón activo y se evapora para dar 3-bromo-3-formil-2-fenil-  
20 biciclo{2.2.2} octano en forma de aceite pardo (p.f. 65-66°C  
después de cristalizar en metanol). El aceite se disuelve  
en 50 ml de dimetilformamida y se añaden 5 g (0,057 moles)  
de bromuro de litio y 5 g (0,078 moles) de carbonato de li-  
tío, calentando la mezcla a reflujo durante 2 horas. Después  
25 de verter sobre 600 ml de agua y extraer con éter, se lava  
el éter, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para  
dar un aceite que se destila. Rendimiento: 8,3 g (76 %),  
p.e. 160°C a 0,2 mm/Hg.

30 (d) 3-Hidroximetil-2-fenil-biciclo{2.2.2} oct-2-eno

A 1 g (0,03 moles) de hidruro de litio y aluminio en

1 50 ml de éter se añaden 4,2 g (0,02 moles) de 3-formil-2-  
fenil-biciclo{2.2.2}octano en 40 ml de éter, gota a gota y  
a 0°C. Al cabo de 1 hora, se añaden con precaución 1 ml de  
5 hidróxido sódico 5N seguido de 5 ml de agua. Después de fil-  
trar se evapora el filtrado para dar un aceite que se utili-  
za directamente en la Etapa (e) siguiente.

(e) Hidrocioruro de 3-N,N-dimetilaminometil-2-fenil-biciclo  
{2,2,2}oct-2-eno

10 A 1,4 g (0,008 moles) de 3-hidroximetil-2-fenil-biciclo  
{2.2.2}oct-2-eno en 20 ml de diclorometano y 5 ml de trie-  
tilamina a 0°C se añaden gota a gota 2,4 ml de cloruro de  
metanosulfonilo (20 % de exceso). Al cabo de 1 día a 0°C, la  
mezcla se vierte en hielo y se extrae con diclorometano. Se  
15 seca el diclorometano sobre sulfato magnésico y se evapora  
para dar 1,7 g de un aceite. El aceite se disuelve en 20 ml  
de diclorometano y se agrega sobre 15 ml de una solución al  
30 % de dimetilamina en etanol a 0°C. Después de agitar a la  
temperatura ambiente durante 3 días, se evapora la solución  
y el residuo se disuelve en HCl 5N y se extrae con éter. Se  
20 seca el éter sobre sulfato magnésico y se evapora para dar  
0,5 g de un aceite que al disolverlo en cloruro de hidrógeno  
etanólico produce agujas blancas. Rendimiento: 0,48 g (26 %),  
p.f. 236-237°C.

EJEMPLO 9

25 Hidrocioruro de cis-2-(3,4-diclorofenil)-3-N,N-dimetilamino-  
metil-biciclo{2.2.2}octano

30 En un aparato Parr se hidrogenan 4 g (0,012 moles) de  
hidrocioruro de cis-3-aminometil-2-(3,4-diclorofenil)bici-  
clo{2.2.2}octano, 30 ml de ácido acético, 30 ml de etanol,  
20 ml de formaldehido al 40 % en agua (0,1 moles) y 1 g de

1 paladio al 5 % en carbón (60 psi, 4,2 kg/cm<sup>2</sup>). Al cabo de  
5 horas se filtra el catalizador y se evapora el filtrado.  
El aceite se disuelve en ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. Los extractos acuosos se alcalinizan con  
5 NaOH 5N y se extraen con éter. El éter se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar un aceite que al disolverlo en cloruro de hidrógeno alcohólico y añadir éter produce el compuesto del título. Rendimiento: 3,2 g (74 %), p.f. 223-225°C.

10

EJEMPLO 10

Hidrocioruro de (+) y (-) cis-2-(3,4-diclorofenil)-3-N,N-dimetilaminometilbicyclo{2.2.2}octano

15

El hidrocioruro de amino producido en el Ejemplo 9 se disuelve en agua caliente conteniendo etanol suficiente para solubilizarlo. Después se añade un exceso de solución de carbonato potásico y se agita la mezcla. La base libre así liberada se extrae con éter, se secan los extractos etéreos con sulfato magnésico, se filtran y evaporan para dar un  
20 aceite que cristaliza al permanecer en reposo durante algunos días.

25

Después se disuelven 2,63 g de la base libre cristalina en 25 ml de acetato de etilo frío conteniendo 2,5 ml de etanol. A esta solución se añaden 1,95 g de ácido D-(+)-canforsulfónico disueltos en 25 ml de acetato de etilo caliente. La solución combinada se agita lentamente hasta que se separan de la misma unos cristales blancos de la sal de ácido y amina. La mezcla de reacción se deja después en reposo durante 24 horas y se recupera la sal por filtración. Esta sal se recrystaliza varias veces en acetato de etilo  
30 y etanol hasta que se obtiene un punto de fusión y una rota-

1 ción específica constantes.  $\{\alpha\}_D^{23} = + 81^\circ$  (c = 0,5 %, etanol); p.f. 219°C.

5 Después la sal pura de ácido canforsulfónico y amina se disuelve en agua caliente y se agrega un exceso de carbonato potásico para liberar la base libre que se extrae con éter. Los extractos etéreos combinados se agitan, se filtran y evaporan hasta dar un aceite. Este aceite se disuelve en etanol. Después se añade HCl a la solución seguido de éter suficiente para permitir la cristalización del  
10 hidrocioruro durante la noche. La sal HCl blanca que se forma es el hidrocioruro de (+)-cis-2-(2,4-diclorofenil)-3-N,N-dimetilaminometil-biciclo{2.2.2}octano.  $\{\alpha\}_D^{22} = + 99^\circ$  (c = 0,4 %, etanol); p.f. 224-6°C.

15 Análogamente, empleando una modificación del método de resolución anterior, se obtiene:  
hidrocioruro de (-)-cis-2-(3,4-diclorofenil)-3-N,N-dimetilaminometil-biciclo{2.2.2}octano,  $\{\alpha\}_D^{22} = - 99^\circ$  (c = 0,4 %, etanol).

EJEMPLO 11

20 Hidrocioruro de 3-N-metilaminometil-2-(3,4-diclorofenil)-biciclo{2.2.2}oct-2-eno

(a) trans-3-Formil-2-(3,4-diclorofenil)-biciclo{2.2.2}oct-5-eno

25 En un tubo sellado se calientan a 180°C 71,9 g (0,36 moles) de trans-3,4-diclorocinamaldehido (J. Med. Chem. 14, 797 (1971)), 56 ml de una solución al 70 % de 1,3-ciclohexadieno (0,45 moles) y 25 ml de benceno, en presencia de algunos cristales de hidroquinona. Al cabo de 4 días se evapora la solución y el residuo se purifica por destilación  
30 bulbo a bulbo para dar el compuesto del título en forma de

1 aceite amarillo. Rendimiento: 62 g, p.e. 200°C a 0,1 mm/Hg.

(b) trans-3-Formil-2-(3,4-diclorofenil)-biciclo{2.2.2}octano

5 Se hidrogenan 62 g (0,218 moles) de trans-3-formil-2-(3,4-diclorofenil)-biciclo{2.2.2}oct-5-eno en 400 ml de acetato de etilo a la presión atmosférica, en presencia de 6,2 g de paladio al 5 % en carbón. Al cabo de 3 horas se filtra el catalizador y el filtrado se evapora para dar el compuesto del título en forma de un aceite que se cristaliza en éter de petróleo (60-80°C). Rendimiento: 51,3 g (81 %), p.f. 73-74°C.

10 (c) 3-Formil-2-(3,4-diclorofenil)-biciclo{2.2.2}oct-2-eno

15 Se añaden 45,7 g (0,205 moles) de bromuro cúprico a 29 g (0,102 moles) de trans-3-formil-2-(3,4-diclorofenil)-biciclo{2.2.2}octano disueltos en una mezcla de 355 ml de cloroformo y 355 ml de acetato de etilo. Después de calentar a reflujo durante 2 horas, se filtra la solución y el filtrado se evapora para dar 3-bromo-2-(3,4-diclorofenil)-3-formil-biciclo{2.2.2}octano en forma de aceite pardo. Este aceite se disuelve en 350 ml de dimetilformamida, se añaden 20 17,8 g (0,204 moles) de bromuro de litio y 15,2 g (0,204 moles) de carbonato de litio y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de verter la solución en 3 litros de agua y extraer con diclorometano, se lava el extracto en diclorometano, se seca sobre sulfato magnésico y se 25 evapora para dar 31 g de un aceite que se purifica por destilación bulbo a bulbo. Rendimiento: 25,3 g (88 %), p.e. 190°C a 0,1 mm/Hg; p.f. 71-71,5°C (después de cristalizar en éter de petróleo (60-80°C)).

30

1 (d) N-{2-(3,4-Diclorofenil)-biciclo{2.2.2} oct-2-en-3-il}-  
metilidenmetilamina

5 Se añaden de una sola vez 250 ml de una solución al  
33 % de metilamina en etanol a 25 g (0,089 moles) de 3-for-  
mil-2-(3,4-diclorofenil)biciclo{2.2.2} oct-2-eno en 50 ml  
de diclorometano a 0°C. Al cabo de 1 hora, se evapora la so-  
lución para dar un aceite. Rendimiento: 26 g (100 %). El es-  
pectro infrarrojo indica la pérdida completa del grupo car-  
bonilo. Un pico a 1630 cm<sup>-1</sup> indica la presencia de una imina  
10 (grupo -CH=N-Me). M<sup>+</sup> 293/295.

(e) Hidrocioruro de 3-N-metilaminometil-2-(3,4-diclorofenil)-  
biciclo{2.2.2} oct-2-eno

15 Se añaden 6 g (0,162 moles) de borohidruo sódico a  
26 g (0,089 moles) de N-{2-(3,4-diclorofenil)biciclo{2.2.2}-  
oct-2-en-3-il}metiliden-metilamina en 250 ml de metanol a  
0°C, durante un periodo de 45 minutos, agitando la mezcla a  
la temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el me-  
tanol, el residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido  
y la mezcla se extrae con éter. La fase acuosa se alcaliniza  
20 con NaOH 5N y se extrae con éter. El éter se lava con agua,  
se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 21,4 g  
(81,3 %) de un aceite incoloro. Una muestra del producto se  
disuelve en cloruro de hidrógeno etanólico y se añade éter  
para dar el compuesto del título, p.f. 247,0-249°C.

25 (f) Hidrocioruro de 3-N,N-dimetilaminometil-2-(3,4-dicloro-  
fenil)biciclo{2.2.2} oct-2-eno

30 Una mezcla de 18,5 ml de ácido fórmico al 90 % (0,36  
moles) y 29,3 ml de formaldehido al 37 % (0,036 moles) se  
agrega a 0°C sobre 0,072 moles (21,4 g) de 3-N-metilamino-  
metil-2-(3,4-diclorofenil)biciclo{2.2.2} oct-2-eno en 36 ml

1 de dimetilformamida. Después de calentar a reflujo durante  
5 horas, se obtiene por evaporación un residuo incoloro al  
que se añade 1 litro de agua y después HCl 5N. Después de  
5 extraer con éter se alcaliniza la fase acuosa con NaOH 5N  
y se extrae de nuevo con éter. Se lava el éter, se seca sobre  
sulfato magnésico y se evapora para dar un aceite incoloro  
que, por disolución en cloruro de hidrógeno etanólico segui-  
da de adición de éter, da el producto del título que se cris-  
10 taliza en una mezcla de IPA/hexano. Rendimiento: 15,8 g  
(63 %), p.f. 204-7°C.

EJEMPLOS 12 a 27

Los siguientes compuestos de esta invención se prepara-  
ran utilizando procedimientos similares a los descritos an-  
tes:

15 hidrocioruro de cis-3-N-metilaminometil-2-(p-terc-butilfenil)-  
biciclo{2.2.2}octano, p.f. 273-276°C,  
cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(2,4-diclorofenil)biciclo-  
{2.2.2}octano,  
20 hidrocioruro de cis-3-N-metilaminometil-2-(2,4-diclorofenil)-  
biciclo{2.2.2}octano, p.f. 265-7°C,  
hidrocioruro de cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(p-bromofenil)-  
biciclo{2.2.2} octano, p.f. 238°C,  
hidrocioruro de cis-3-N-metilaminometil-2-(p-bromofenil)bi-  
ciclo{2.2.2}octano, p.f. 241°C,  
25 hidrocioruro de cis-3-N-metilaminometil-2-(4-cloro-3-tri-  
fluormetilfenil)biciclo{2.2.2}octano, p.f. 223°C,  
cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(2,3-diclorofenil)biciclo-  
{2.2.2}octano,  
30 cis-3-N-metilaminometil-2-(2,3-diclorofenil)biciclo{2.2.2}-  
octano,

- 1 cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(2,5-diclorofenil)biciclo-  
{2.2.2}octano,  
cis-3-N-metilaminometil-2-(2,5-diclorofenil)biciclo{2.2.2}-  
octano,
- 5 cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(3,5-diclorofenil)biciclo-  
{2.2.2}octano,  
cis-3-N-metilaminometil-2-(3,5-diclorofenil)biciclo{2.2.2}-  
octano,
- 10 maleato de cis-3-N,N-dimetilaminometil-2-(3,4-metilendioxi-  
fenil)biciclo{2.2.2}octano, p.f. 124-5°C,  
hidrocloruro de 3-N-metilaminometil-2-(4-nitrofenil)biciclo-  
{2.2.2} oct-2-eno, p.f. 246-7°C,  
hidrocloruro de 3-N-metilaminometil-2-(4-clorofenil)biciclo-  
{2.2.2} oct-2-eno, p.f. 251-3°C,
- 15 hidrocloruro de 3-N,N-dimetilaminometil-2-(4-clorofenil)-  
biciclo{2.2.2}oct-2-eno, p.f. 195°C.

Los siguientes ejemplos ilustran los preparados far-  
macéuticos que contienen compuestos de fórmula (I). El in-  
grediente activo utilizado fue el hidrocloruro de cis-3-N,N-  
20 dimetilaminometil-2-(3,4-diclorofenil)biciclo{2.2.2}octano;  
sin embargo, este compuesto puede ser sustituido por otros  
compuestos sólidos activos de la invención.

EJEMPLO 28

25 Se preparan tabletas que contienen 5 mg de ingrediente  
activo cada una, de la forma siguiente:

	Ingrediente activo	5	mg
	Almidón de patata	20	mg
	Lactosa	20	mg
30	Polivinilpirrolidona (como solu- ción al 10 % en agua)	2	mg

1	Glicolato sódico de almidón	2 mg
	Estearato magnésico	0,5 mg
	Talco	<u>0,5 mg</u>
	Total	50 mg

5 El almidón, la lactosa y el ingrediente activo se pasan a través de un tamiz y se mezclan íntimamente. Se mezcla la solución de polivinilpirrolidona con la mezcla resultante y esta combinación se pasa por un tamiz nº 12 de las normas británicas. Los gránulos así producidos se secan a 55°C aproximadamente y se pasan por un tamiz nº 16 de las normas británicas. Después se añade el estearato magnésico, el glicolato sódico de almidón y el talco, previamente pasados por un tamiz nº 60 de las normas británicas, a los gránulos que después de mezclados se comprimen en una máquina de comprimidos para dar tabletas de 50 mg de peso cada una.

EJEMPLO 29

Se preparan como sigue unas cápsulas que contienen 10 mg de medicamento cada una:

20	Ingrediente activo	10 mg
	Almidón	44 mg
	Lactosa	45 mg
	Estearato magnésico	<u>1 mg</u>
	Total	200 mg

25 La lactosa, el almidón, el estearato magnésico y el ingrediente activo se pasan a través de un tamiz nº 44 de las normas británicas y se introducen en cápsulas de gelatina dura en porciones de 100 mg.

EJEMPLO 30

30 Se preparan de la forma siguiente unos supositorios que

1 contienen 25 mg cada uno de ingrediente activo:

Ingrediente activo	25 mg
Glicéridos de ácidos gra- sos saturados hasta	2000 mg

5 El ingrediente activo se pasa por un tamiz nº 60 de las normas británicas y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos utilizando la menor cantidad posible de calor. Después la mezcla se vierte en un molde para supositorios de 2 g de capacidad nominal y se deja enfriar.

10

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

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento de preparación de una amina de fórmula (I):



o una sal de adición de ácido de la misma, donde n es un número entero de 1 a 3, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R es un grupo 2-fenilbiciclo de fórmula:

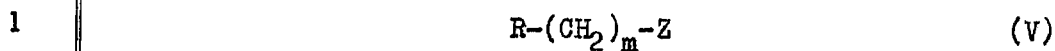
20



25 donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, encontrándose estos átomos de hidrógeno en relación cis, o bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> unidos representan un enlace químico sencillo y donde Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido; cuyo procedimiento consiste en:

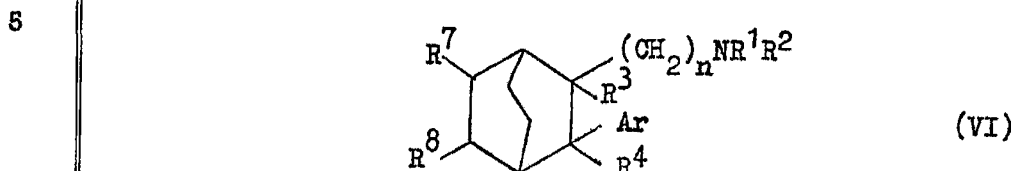
(A) reducir:

30 (i) un compuesto de fórmula (V):



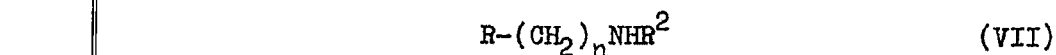
donde m es 0, 1 ó 2 y Z es  $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}^1$  o  $-\text{C}(\text{OR}^1)=\text{NR}^1$  o

(ii) una olefina de fórmula (VI):



10 donde  $R^7$  y  $R^8$  unidos representan un enlace sencillo o, cuando  $R^3$  y  $R^4$  unidos representan un enlace sencillo,  $R^7$  y  $R^8$  representan independientemente átomos de hidrógeno;

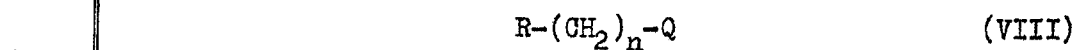
(B) alquilar un compuesto de fórmula (VII):



o  
(C) condensar una amina de fórmula:



con un compuesto de fórmula (VIII):



donde Q es un grupo saliente;

opcionalmente seguido, cuando  $R^3$  y  $R^4$  representan átomos de hidrógeno cis, por

(D) resolución del producto de fórmula (I) formado en las reacciones (A), (B) o (C) en su forma enantiomérica (+) o (-).

25 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el grupo fenilo opcionalmente sustituido Ar responde a la fórmula:



1 donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan individualmente sustituyentes  
iguales o diferentes, seleccionados entre hidrógeno, haló-  
geno, trifluormetilo, nitro, amino, acilamino C<sub>2-5</sub>, mono-  
5 o di-alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub> o toma-  
dos juntos representan alquilendioxi C<sub>1-3</sub>.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2,  
donde n es 1.

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 ó  
3, donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metilo.

10 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-  
caciones 1 a 4, donde Ar es fenilo sustituido con 1 ó 2 áto-  
mos de halógeno.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde  
Ar es 3,4-diclorofenilo.

15 7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-  
caciones 1 a 6, donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan átomos de hidró-  
geno en posición cis.

20 8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, donde  
el enantiómero (+) se obtiene por resolución del producto  
de fórmula (I).

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

" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA AMINA "

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-  
sente Memoria Descriptiva que consta de cuarenta páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 7 de Mayo 1976

BERNARDO UNGERIA

P.D.



30