

Como DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE N^o 441.038 de 17-9-75

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(19) ES	(11) N ^o 455938	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	15-2-77	



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
507.029	18-9-74	Estados Unidos
594.918	10-7-75	

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	----------------------------------	--

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BICICLO (2,2,1) HEPTANO

(71) SOLICITANTE (S)
BRISTOL-MYERS COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
345 Park Avenue, New York, New York 10022, Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)
Ronald Leslie Buchanan; Alex Michael Jelenevsky de nacionalidad canadiense y estadounidense respectivamente

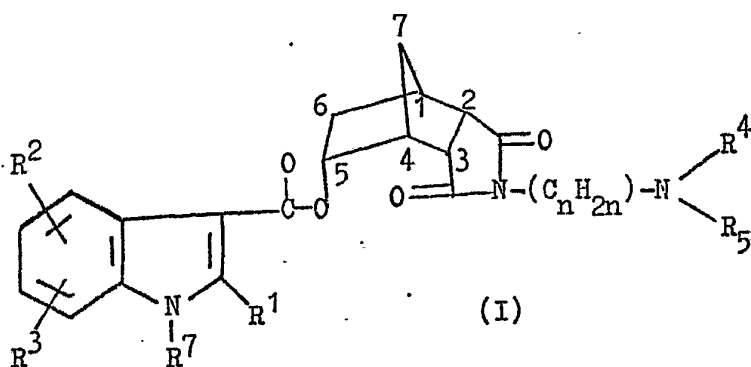
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

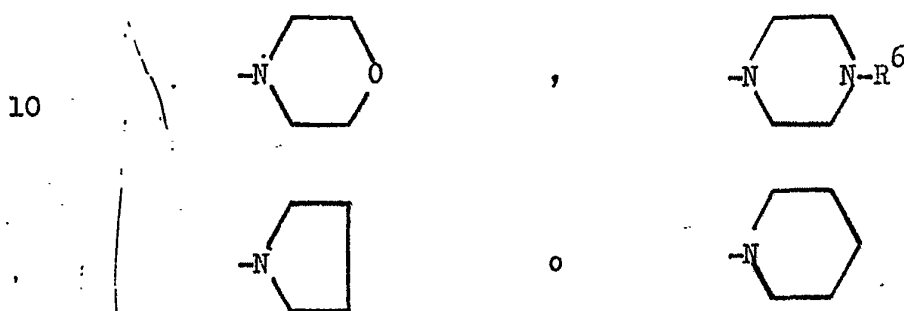
1 Esta invención se refiere a una nueva serie de imidas
de ácido 5-endo-(3-indolcarboniloxi)-N-[aminoalquil(inferior)]
biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo carboxílico que poseen acti-
vidad anti-arritmica y/o anti-fibrilatoria.

5 La arritmia cardiaca, un fenómeno comúnmente asocia-
do con las enfermedades cardiacas coronarias o con el infarto
de miocardio, es una enfermedad bastante común en los seres
humanos, especialmente en los de más edad. Se sospecha que el
mecanismo de la arritmia cardiaca es causado por un "foco"
10 anormal en el ventrículo del corazón que envía (enciende)
señales nerviosas con mayor rapidez que la requerida para el
latido normal del corazón. La arritmia no controlada puede con-
ducir a fibrilación que con frecuencia produce la muerte.

15 Se ha descubierto que la serie de compuestos aquí de-
nominados imidas de ácido 5-endo(3-indolcarboniloxi)-N-[ami-
noalquil(inferior)]biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxí-
lico son agentes terapéuticos o profilácticos útiles para su-
primir el latido ectópico anormal. Por lo tanto, esta inven-
ción proporciona compuestos de fórmula I:



1 donde R^7 es H o CH_3 ; R^1 es Cl, Br, F, H o alquilo inferior;
 2 R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno de ellos repre-
 3 senta H, Cl, Br, F, alquilo inferior, nitro, CF_3 , OH o alco-
 4 xi inferior; n es un número entero de 2 a 4 inclusive; y R^4 y
 5 R^5 son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa
 H, alquilo inferior o, cuando se toman juntos con el nitró-
 geno, un radical de fórmula



15 donde R^6 es alquilo inferior; sus isómeros dextrógiros o levó-
 giros o las sales de adición de ácido farmacéuticamente acep-
 tables de dicho compuesto I o sus isómeros.

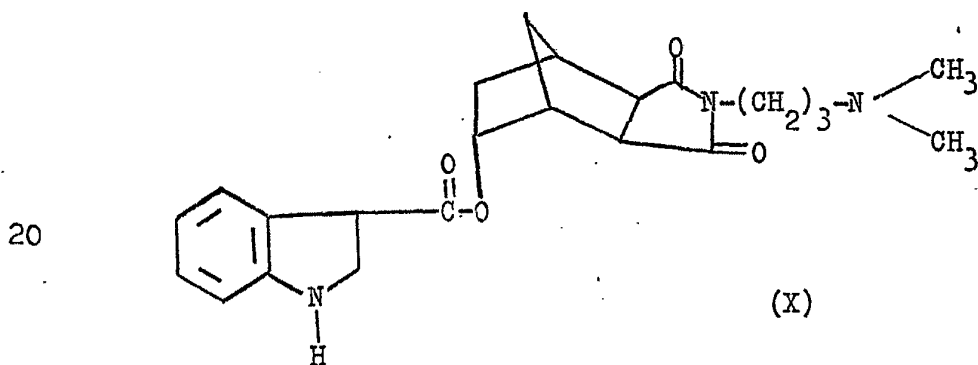
Los compuestos I pueden existir teóricamente en va-
 rias formas isoméricas, a saber:

- 20
- A) endo-3-indolcarboniloxi:endo-imida sustituida;
 - B) exo-3-indolcarboniloxi:exo-imida sustituida (X);
 - C) endo-3-indolcarboniloxi:exo-imida sustituida y
 - D) exo-3-indolcarboniloxi:endo-imida sustituida.

25 Además, cada uno de estos isómeros presenta dos isóme-
 ros ópticos: levógiro y dextrógiro.

1 La distinción entre los isómeros se determina por la
posición relativa de los enlaces constituyentes en las posi-
ciones 2, 3 y 5 del sistema bicíclico.

5 Cuando estos enlaces (es decir, los enlaces constitu-
yentes en las posiciones 2,3 y 5) se encuentran en el mismo
lado que el puente C₇, tenemos el isómero exo-exo. Cuando es-
tos enlaces (es decir, los enlaces constituyentes en las po-
siciones 2, 3 y 5) se encuentran en el lado opuesto al puen-
te C₇ o alternativamente dentro de la jaula formada por los
10 átomos de carbono 2, 3, 5 y 6, entonces tenemos el isómero
endo-endo. Cuando el enlace constituyente en la posición 5
se encuentra en el mismo lado que el puente C₇ y los enla-
ces constituyentes 2 y 3 se encuentran en el lado opuesto
del puente C₇, tenemos el isómero endo-exo. Es ilustrativo
15 del isómero exo-exo el compuesto de fórmula (X)

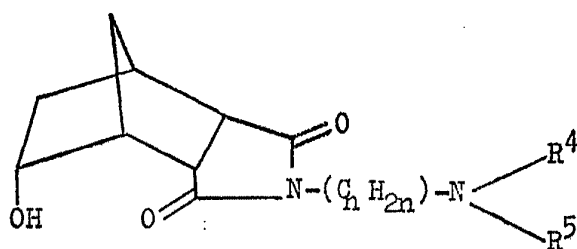


25 Es ilustrativo del compuesto endo-endo el de fór-
mula I.

1 Los únicos isómeros reivindicados en esta invención
son los isómeros endo-endo representados por el compuesto I
y sus isómeros dextrógiro y levógiro. Los isómeros endo-endo
son inherentemente producidos exclusivamente mediante la sín
5 tesis aquí descrita.

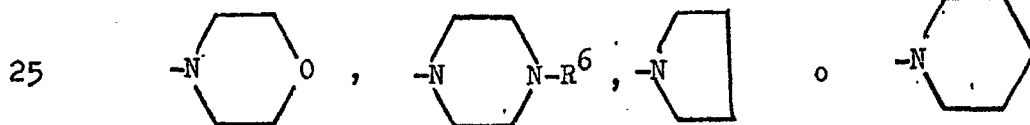
Los isómeros ópticos del compuesto de fórmula I pue-
den ser separados y aislados por cristalización fraccionada
de las sales diastereoisoméricas formadas, por ejemplo, con
ácido (+) o (-)-tartárico o ácido D-(+)canforsulfónico.

10 También los isómeros ópticos del compuesto I pueden
ser preparados, probablemente de preferencia, resolviendo la
imida de ácido 5-endo-hidroxi-N-[aminoalquil(inferior)]bici-
clo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico, un compuesto de
fórmula III



(III)

20 donde n es un número entero de 2 a 4 inclusive, R⁴ y R⁵ es
H o alquilo inferior o, cuando se toman junto con el nitró-
geno, forman un radical de fórmula



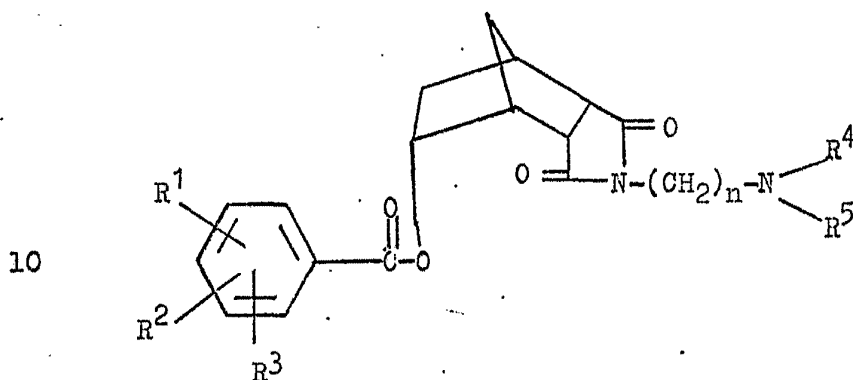
1 donde R⁶ es alquilo inferior, por cristalización fracciona-
da de las sales diastereoisoméricas formadas, por ejemplo
con ácido (+) o (-)-tartárico o D-(+)-canforsulfónico, se-
guido de esterificación para producir el compuesto I.

5 Para los fines de esta memoria, el término "alquilo
inferior" se define como un radical alquilo que contiene
de 1 a 6 átomos de carbono. El radical alquilo puede ser
de cadena ramificada o lineal, v.g. n-propilo, isopropi-
lo, etc. La representación $-(C_nH_{2n})-$ donde n es 2 a 4, in-
10 cluye todas las variaciones del radical, v.g. $-CH_2-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$, $-CH_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-CH_2-$, etc.

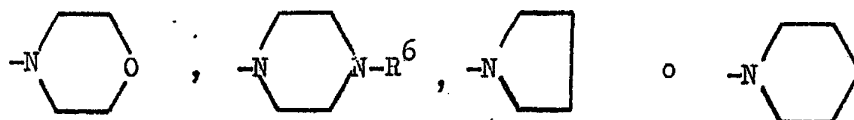
El término "alcoxi inferior" es un radical alcoxi
que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "sales
15 de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" incluye
todas las sales de ácidos orgánicos e inorgánicos de los
compuestos de esta invención, que son comúnmente utilizadas
para producir sales esencialmente no tóxicas de agentes me-
dicinales que contienen funciones amina. Son ejemplos ilus-
20 trativos las sales formadas mezclando los compuestos de fór-
mula I con los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fos-
fórico, fosforoso, bromhídrico, maleico, málico, ascórbico,
cítrico, tartárico, pamoico, láurico, esteárico, palmítico,
oleico, mirístico, laurilsulfónico, naftalensulfónico, li-
25 noleico o linolénico y similares.

1 Los compuestos de esta invención están estrechamente
relacionados con los descritos y reivindicados en las paten-
tes estadounidenses 3.850.922 y 3.850.921 a nombre de nues-
tros asociados, Sadao Ohki e Ichiro Matuo.

5 Estos compuestos se caracterizan por la fórmula:



15 donde R¹, R² o R³ es H, Cl, Br, F, alquilo inferior, nitro,
OH o alcoxi inferior, n es un número entero de 2 a 4 inclu-
sive y R⁴ y R⁵ son H, alquilo inferior o, junto el nitróge-
no, forman un radical de fórmula



donde R⁶ es alquilo inferior.

Como puede verse, estos compuestos son ésteres del
compuesto III.

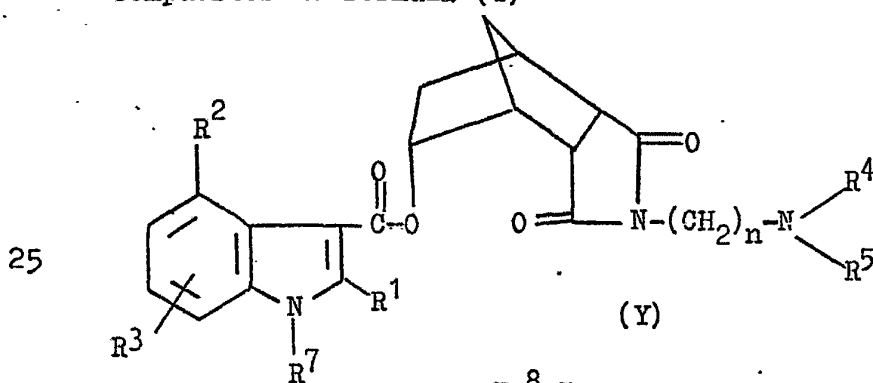
25 Con posterioridad a la solicitud de las patentes
antes identificadas, se encontró que, aunque los compuestos
de fórmula III, especialmente el hidrocioruro de la imida

1 del ácido (+)-5-endo-benzoiloxi-(3-dimetilaminopropil)-bici-
clo[2.2.1]heptano-2,3-endo-dicarboxílico, presentan excelen-
tes propiedades anti-arritmicas de duración entre moderada
y larga en ratas y ratones, solamente presentan una activi-
5 dad de corta duración en los seres humanos debido a la sus-
ceptibilidad particular a una esterasa encontrada en el sue-
ro humano. Aparentemente, el compuesto de fórmula III es rá-
pidamente hidrolizado a una especie inerte identificada como
compuesto IIIa.

10 Cuando se adquirió este conocimiento, se dedicó un
gran esfuerzo al descubrimiento de compuestos que fueran re-
sistentes a esta hidrólisis enzimática. Se encontró que los
ésteres 3-indolcarboniloxi eran especialmente resistentes a
la hidrólisis in vivo.

15 Una realización preferida de esta invención son los
compuestos de fórmula I, sus isómeros dextrógiros o levógiros
o las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto I
o de sus isómeros.

20 Otra realización preferida de esta invención son los
compuestos de fórmula (Y)



1 donde R^7 , R^1 , R^4 , R^5 y n son los definidos anteriormente en
el caso del compuesto I y R^2 y R^3 son iguales o diferentes
y cada uno de ellos representa H, F, Cl, OH, Br, CF_3 , alco-
xi inferior o alquilo inferior; sus isómeros dextrógiros o
5 levógiros; o las sales de adición de ácidos farmacéuticamen-
te aceptables de dicho compuesto Y o de sus isómeros.

Otra realización preferida de esta invención son
los compuestos de fórmula Y donde R^7 , R^1 , R^4 , R^5 y n son
los definidos anteriormente, R^3 es hidrógeno y R^2 es H, F,
10 Cl, OH, Br, CF_3 , alcoxi inferior o alquilo inferior; sus
isómeros dextrógiros o levógiros o las sales de adición de
ácidos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o de
sus isómeros.

Otra realización preferida de esta invención son los
15 compuestos de fórmula Y donde R^3 y R^7 son cada uno de ellos
hidrógeno, n , R^4 y R^5 son los definidos anteriormente, R^1 y
 R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa H,
Cl, Br, F o alquilo inferior, R^2 también puede ser CF_3 ; sus
isómeros dextrógiros o levógiros o las sales de adición de
20 ácidos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o de
sus isómeros.

Otra realización preferida de esta invención son los
compuestos de fórmula Y donde R^2 , R^3 y R^7 son hidrógeno, n ,
 R^4 y R^5 son los definidos anteriormente y R^1 es H, F, Cl,
25 metoxi, etoxi o n-propoxi; sus isómeros dextrógiros o levó-

1 giros o las sales de adición de ácidos farmacéuticamente
aceptables de dichos compuestos o de sus isómeros.

Otra realización preferida de esta invención son los
compuestos de fórmula Y donde R^2 , R^3 y R^7 son hidrógeno,
5 n es el definido anteriormente, R^1 es H, F, Cl, metoxi, etoxi o n-propoxi y R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada
uno de ellos representa H o alquilo inferior; sus isómeros
dextrógiros o levógiros o las sales de adición de ácidos
farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de sus
10 isómeros.

Otra realización preferida de esta invención son los
compuestos de fórmula Y donde R^2 , R^3 y R^7 son hidrógeno, n
es 3, R^1 es H, Cl, metoxi o etoxi y R^4 y R^5 son iguales o
diferentes y representan H o alquilo inferior; sus isómeros
15 dextrógiros o levógiros o las sales de adición de ácidos
farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de sus
isómeros.

Una realización muy preferida de esta invención son
los compuestos de fórmula Y donde R^1 , R^2 , R^3 y R^7 son hi-
20 drógeno, n es 3 y R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada
uno de ellos representa H, metilo, etilo o isopropilo; sus
isómeros dextrógiros o levógiros o las sales de adición de
ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o
de sus isómeros.

25 Otra realización muy preferida de esta invención son

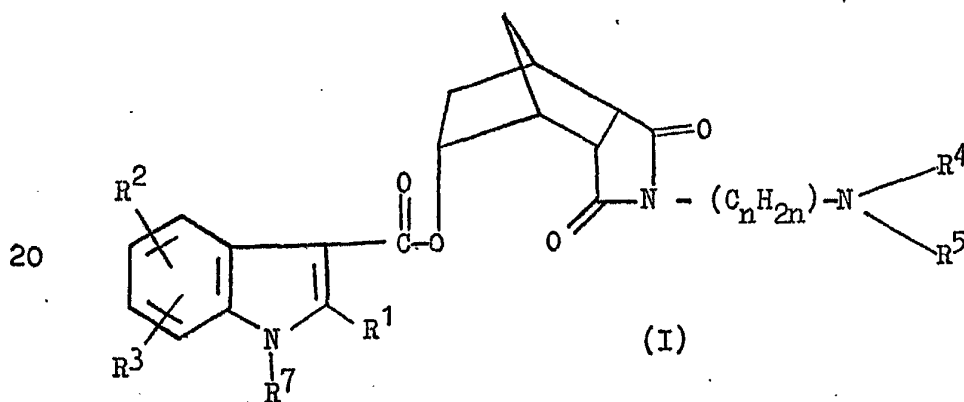
1 los compuestos de fórmula Y donde R^7 , R^1 , R^2 y R^3 son hi-
drógeno, n es 3, R^4 es hidrógeno y R^5 es isopropilo; sus
isómeros dextrógiros o levógiros o la sal hidrocioruro de
dichos compuestos o de sus isómeros.

5 La realización más preferida de esta invención son
los compuestos de fórmula Y donde R^7 , R^1 , R^2 y R^3 son hi-
drógeno, n es 3 y R^4 y R^5 son cada uno de ellos metilo; los
isómeros dextrógiros o levógiros o la sal hidrocioruro de
dichos compuestos o de sus isómeros.

10 Otra realización preferida son los isómeros dextró-
giros esencialmente puros de los compuestos I.

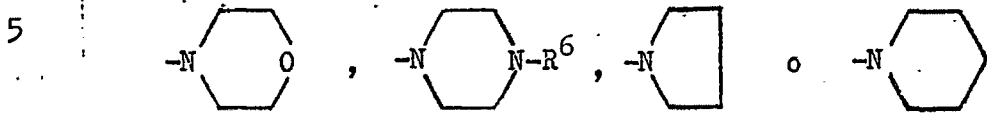
Todavía otra realización preferida son los isómeros
levógiros esencialmente puros de los compuestos I.

15 Esta invención proporciona además un procedimiento
para la preparación de compuestos de fórmula I



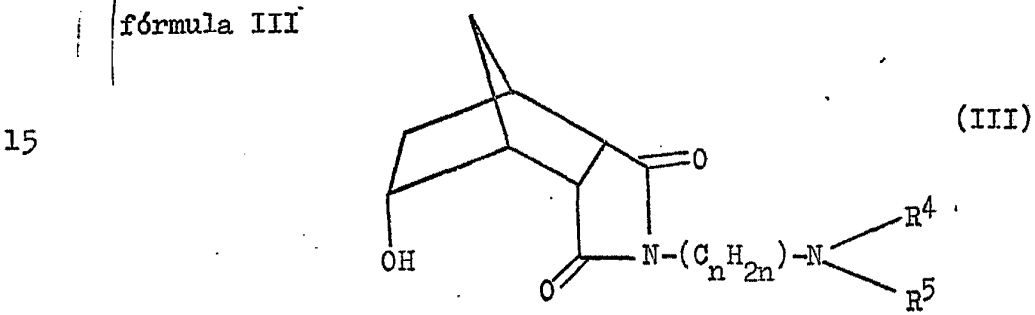
25 donde R^7 es H o metilo, R^1 es H, F, Cl, Br o alquilo in-
ferior, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno de ellos
representa H, Cl, Br, F, alquilo inferior, nitro, CF_3 , OH o alco-

1 xi inferior, n es un número entero de 2 a 4 inclusive y R⁴
 y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno de ellos represen-
 ta H, alquilo inferior o, cuando están unidos al nitrógeno,
 representan un radical de fórmula

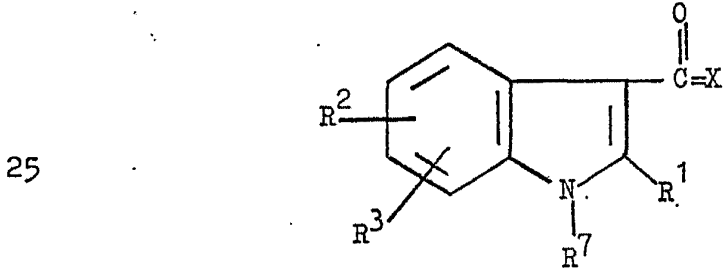


donde R⁶ es alquilo inferior; sus isómeros dextrógiros o
 levógiros o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos
 10 compuestos I o de sus isómeros; cuyo procedimiento se carac-
 teriza por:

(1) acilar por lo menos un mol de un compuesto de
 fórmula III



donde n, R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente, con un
 20 mol como mínimo de un haluro de 3-indol-carbonilo o su
 equivalente químico, de fórmula



1 donde R¹, R², R⁷ y R³ son los definidos anteriormente y X
es cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro, en un disol-
vente orgánico, preferiblemente seleccionado entre el grupo
5 formado por benceno, tolueno, xileno, piridina, cloruro de
metileno, cloroformo o mezclas de estos, a una temperatura
comprendida entre 0°C y 60°C aproximadamente pero de prefe-
rencia alrededor de la temperatura ambiente, para producir
un compuesto de fórmula I y

(2) opcionalmente

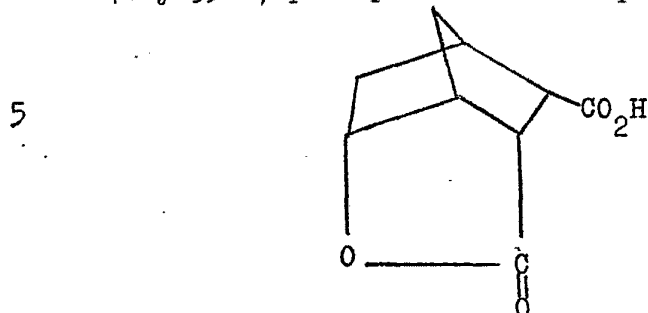
10 (a) tratar dicho compuesto de fórmula I con un áci-
do farmacéuticamente aceptable para producir la correspondien-
te sal de adición de ácido y, cuando el compuesto de fórmu-
la III todavía no ha sido resuelto, opcionalmente resolver
dicha sal de adición de ácido en sus isómeros ópticos; o

15 (b) resolver dicho compuesto de fórmula I en sus isó-
meros ópticos, cuando dicho compuesto de fórmula III todavía
no ha sido resuelto, y después tratar opcionalmente el isó-
mero resuelto resultante con un ácido farmacéuticamente
aceptable para producir la correspondiente sal de adición
20 de ácido.

Los compuestos de fórmula III pueden ser producidos
mediante las siguientes etapas consecutivas:

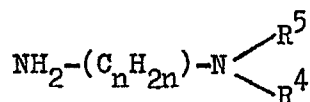
25 A) tratar una suspensión de anhídrido endo-cis-bici-
clo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarboxílico o un anhídrido exo-cis-
biciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarboxílico en agua, pero pre-

1 feriblemente el isómero endo-cis, con un exceso de ácido
sulfúrico concentrado, a una temperatura comprendida entre
70 y 95°C, para producir el compuesto endo-endo de fórmula II



10 B) tratar un mol del compuesto II con un mol como mí-
nimo de cloruro de tionilo o tricloruro de fósforo, a la tem-
peratura de reflujo, durante 15 minutos como mínimo y sepa-
rar el exceso de cloruro de tionilo o de tricloruro de fósfo-
ro a vacío para producir un residuo oleoso IIa;

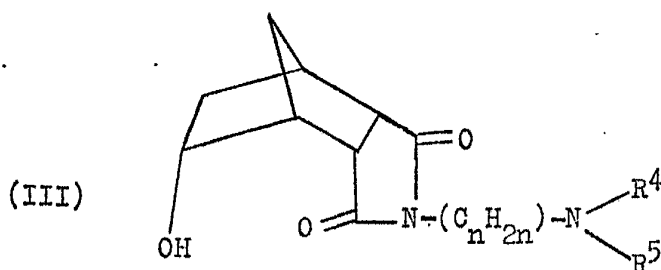
15 C) tratar el residuo IIa con un mol como mínimo de
una amina de fórmula:



20 donde n, R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente, en un di-
solvente orgánico, preferiblemente seleccionado entre el gru-
po formado por benceno, tolueno, xileno y similares, alre-
dedor de la temperatura de reflujo, durante 30 minutos como
mínimo y separar el disolvente a vacío para producir un re-
siduo oleoso IIb;

25 D) tratar el residuo IIb con un mol como mínimo de
hidróxido potásico en una mezcla de un alcohol inferior y

1 agua, con aporte de calor, pero preferiblemente a la tempe-
ratura de reflujo, durante una hora como mínimo para produ-
cir el compuesto de fórmula



10 donde n , R^4 y R^5 son los descritos anteriormente, que pue-
de ser resuelto en sus isómeros ópticos si se desea.

Esta invención también proporciona una composición
farmacéutica para el tratamiento de la arritmia cardiaca,
caracterizada por mezclar con un vehículo farmacéuticamente
aceptable por lo menos una cantidad suficiente para suprimir
15 la arritmia cardiaca de un compuesto de fórmula I, de sus
isómeros dextrógiros o levógiros o de sus sales de adición
de ácidos farmacéuticamente aceptables o de los isómeros del
mismo.

20 También se proporciona aquí un método para el tra-
tamiento de la arritmia cardiaca en un mamífero, que con-
siste en administrar a dicho mamífero alrededor de 0,25 a
3,0 mg/kg de peso corporal, hasta tres o cuatro veces al
día, de un compuesto de fórmula I, de uno de sus isómeros
dextrógiro o levógiro o de una de sus sales de adición de
25 ácidos farmacéuticamente aceptable o de una sal de sus isó-

1 meros.

Los compuestos de esta invención han sido ensayados en perros para determinar su actividad de reversión en la arritmia inducida por la ouabaína.

5 Se utilizaron perros anestesiados para la producción de arritmias ventriculares inducidas por ouabaína. La arritmia estaba constituida por una taquicardia nodal o ventricular. El procedimiento utilizado para establecer la arritmia así como los criterios empleados para determinar la actividad anti-arrítmica fueron en general los empleados por Lucchesi y colaboradores, J. Pharmacol. Exp. Therap., 10 132; 372, 1961.

15 La actividad anti-arrítmica del (+)-BL-4712A fué determinada por inyección intravenosa (I.V.) rápida y comparada con la de la lidocaína, disopiramida y aprindina. Las dosis medias de reversión prolongada están indicadas a continuación:

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis de reversión, I.V., mg/kg²</u>
20 [(+)-Ia] Ejemplo 2	0,62 ± 0,17 (N = 5)
Lidocaína	6,4 ± 1,4 (N = 8)
Disopiramida	4,5 ± 1,3 (N = 6)
Aprindina	2,46 ± 0,83 (N = 5)

25 * Los valores son ± error típico medio; N = número de animales.

1 En los compuestos se determinó también la reversión de la arritmia ventricular debida al ligamento de la arteria coronaria en perros conscientes:

5 Se produjeron unos ritmos ectópicos ventriculares multifocales en perros de acuerdo con el método de ligamiento de la arteria coronaria de Harris, Circulation 1: 1318, 1950. Aproximadamente 24 horas después de inducir la arritmia ventricular, se aplicaron por infusión las drogas experimentales en una proporción de 0,2 mg/kg/minuto. Las dosis medias aproximadas necesarias para producir una reducción del 50 % en el número de latidos ectópicos ventriculares y para producir la reversión de la arritmia ventricular, se encuentran en la siguiente tabla. En contraste con los compuestos 1 y 2, no se observó reversión con una infusión intravenosa de lidocaína o quinidina en dosis de hasta 20 mg/kg.

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis I.V. que produce una reducción del 50% de los latidos ectópicos (mg/kg)</u>	<u>Dosis I.V. de reversión (mg/kg)</u>
20 1. (+)-Ia (Ejemplo 2)	1,8 (N = 4)	5-10 (N = 4)
2. Aprindina	3,5 (N = 3)	10 (N = 3)
3. Lidocaína	>20 (N = 5)	>20 (N = 5)
4. Quinidina	10 (N = 5)	>20 (N = 5)

*
25 Los valores son las medias, N = número de experimentos.

1

Se determinó la actividad anestésica local utilizando el método general de Bulbring y colaboradores, J. Pharmacol. Exp. Therap., 85: 78, 1941, en cobayas conscientes.

5

Las inyecciones intradérmicas de lidocaína y compuesto 1 se realizaron en la espalda y, 30 minutos más tarde, se examinó en los animales su reacción al dolor procedente de estímulos aplicados con una aguja hipodérmica. Las dosis necesarias para producir una disminución del 50 % en la reacción al dolor se encuentran a continuación junto con los límites de confianza.

10

ACTIVIDAD ANESTESICA LOCAL EN COBAYAS

15

<u>Compuesto</u>	<u>ED₅₀ en milímetros de droga</u>
1. (+)-Ia (Ejemplo 2)	24 (20 - 29)
Lidocaína	23 (16 - 32)

Todos los compuestos comprendidos en esta invención poseen actividad anti-arritmica.

20

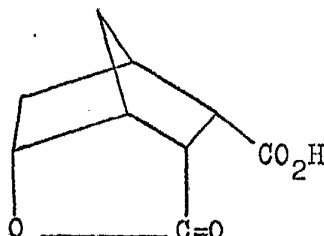
Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de la arritmia cardiaca en mamíferos, incluido el hombre, como agentes profilácticos o terapéuticos a dosis comprendidas aproximadamente entre 0,25 y 3,0 mg/kg de peso corporal, hasta 3 o 4 veces al día.

25

1 MATERIALES DE PARTIDA

Procedimiento A.

Preparación de 5-endo-hidroxi-γ-lactona de ácido biciclo
[2.2.1]heptano-endo-2,3-dicarboxílico (II)



10 Se añaden lentamente y con intensa agitación 500 g
de ácido sulfúrico concentrado a una suspensión de 164 g
de anhídrido endo-cis-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbo-
xílico en 500-600 ml de agua. La reacción es exotérmica y
15 la temperatura asciende hasta unos 80-90°C durante la adi-
ción del ácido sulfúrico. Se añaden 2 litros de agua hir-
viendo a la solución reaccionante y se filtra inmediatamen-
te. A medida que se enfría el filtrado, cristalizan unas
plaquetas incoloras del producto del título (II). Una vez
completada la cristalización, se recogen los cristales por
20 filtración y se lavan con agua fría para producir 138 g de
cristales secados al aire, p.f. 200°C.

Procedimiento B.

25 Método general de preparación de imidas de ácido 5-endo-hi-
droxi-N-[aminoalquil(inferior)] biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-
endo-carboxílico (III).

1 Se calienta a reflujo en un baño de agua, durante 2 horas,
una mezcla de 0,1 moles de lactona (II) procedente del Pro-
cedimiento A y 50 ml de cloruro de tionilo. El exceso de
5 cloruro de tionilo se separa a vacío y queda un residuo
oleoso (IIa) que se lava con n-hexano (o éter de petróleo).
El residuo oleoso se disuelve en 50 ml de benceno anhidro.
A esta solución se añade una solución de 0,12 moles de la
amina apropiada, v.g. N,N-dimetilaminopropilamina y 100 ml
de benceno anhidro, con agitación. Después la mezcla se
10 calienta a reflujo durante unas 5 horas y se concentra a
vacío. La sustancia siruposa parda resultante (IIb) se ca-
lienta a reflujo durante 5 horas en 300 ml de una mezcla de
agua-etanol al 50 % que contiene 0,12 moles de hidróxido po-
tásico. Los disolventes se separan a vacío, se añade una so-
15 lución saturada de carbonato potásico y la solución resultan-
te se extrae repetidas veces empleando cloroformo o acetato
de etilo-benceno 1:1. Los extractos orgánicos reunidos
se lavan con solución saturada de cloruro sódico y se secan
sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar, la solución
20 se concentra a vacío y se recupera un producto de fórmula
III por cristalización, cromatografía y/o destilación a
vacío.

25

1 Procedimiento C

Método alternativo de preparación de imidas de ácido 5-endo-
hidroxi-N-[aminoalquil(inferior)]biciclo[2.2.1]heptano-2,3-
di-endo-carboxílico (III)

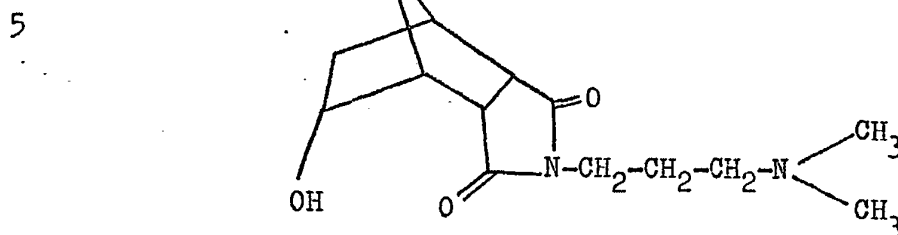
5 Se calienta a reflujo en un baño de agua, durante 2
horas, una mezcla de 0,1 moles de lactona (II) del Procedi-
miento A y 30 ml de PCl_3 . El exceso de PCl_3 se separa a va-
cío y se lava con n-hexano. El residuo oleoso se disuelve
en 50 ml de cloroformo o cloruro de metileno y se añade con
10 agitación y enfriando una solución de 0,12 moles de una amina
apropiada, v.g. N,N-dimetilaminopropilamina, en 100 ml de
cloroformo o cloruro de metileno anhidros. Se continúa agi-
tando durante 2 horas, después de lo cual se calienta la mez-
cla a la temperatura ambiente y luego a reflujo durante unos
15 15 minutos. La solución se lava con solución saturada de car-
bonato potásico, se enfría y se separa. La fase orgánica se-
parada se lava con solución saturada de cloruro sódico. La
solución orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se
filtra y se concentra a vacío. El material posteriormente
20 recogido es el producto del título de fórmula III.

25

--

1 Procedimiento D

Preparación de imida de ácido 5-endo-hidroxi-N-(3-dimetil-
aminopropil)-biciclo [2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxíli-
co (IIIa)



(IIIa)

10 Sustituyendo en el procedimiento B o C la amina
"apropiada" allí utilizada por una cantidad equimolecular
de N,N-dimetilamino-propilamina, se obtiene el producto
del título en forma de placas incoloras cuando cristaliza
en etanol-n-hexano; p.f. 148°C (1 3/4 H₂O) o 154°C (1/3
15 H₂O). Rendimiento: 26-37 %.

Análisis para C₁₄H₂₂O₃N₂·1 3/4 H₂O:

Calculado : C, 56,42; H, 8,79; N, 9,40

Encontrado: C, 56,70; H, 8,76; N, 9,11.

Análisis para C₁₄H₂₂O₃N₂·1/3 H₂O:

20 Calculado : C, 61,76; H, 8,45; N, 10,29

Encontrado: C, 61,93; H, 8,76; N, 10,40.

25

1 Procedimiento E

Preparación de imida de ácido 5-endo-hidroxi-N-(2-dimetil-aminoetil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (IIIb).

5 Sustituyendo en el Procedimiento B o C la amina "apropiada" utilizada allí por una cantidad equimolecular de N,N-dimetilaminoetilamina, se obtiene el producto del título, la base libre se recoge en forma de placas incoloras por recristalización en etanol-n-hexano, p.f. 141,5°C. Rendimiento: 50%.

Análisis para $C_{13}H_{20}O_3N_2 \cdot 1/3 H_2O$:

10 Calculado : C, 60,46; H, 8,13; N, 10,85

Encontrado: C, 60,71; H, 8,04; N, 10,95.

Procedimiento F

15 Preparación de fenolftalinato de la imida del ácido 5-endo-hidroxi-N-(2-dietilaminoetil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (IIIc).

20 Sustituyendo en el Procedimiento B la amina "apropiada" allí utilizada por una cantidad equivalente de N,N-dietilaminoetilamina, se obtiene el producto del título en forma de aceite amarillo, p.e. 213-220°C/5 mm Hg. Rendimiento: 37%.
El producto se caracteriza además en forma de sal de fenolftalinato, p.f. 137-138,8°C.

Análisis para $C_{35}H_{40}O_7N_2 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$:

25 Calculado : C, 67,04; H, 6,91; N, 4,48

Encontrado: C, 67,38; H, 7,41; N, 4,23.

1 Procedimiento G

Preparación de fenolftalinato de la imida del ácido 5-endo-hidroxi-N-(3-dietilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (IIIId).

5 Sustituyendo en el Procedimiento B la amina "apropiada" allí utilizada por una cantidad equivalente de N,N-dietilaminopropilamina, se obtiene el producto del título en forma de aceite amarillo, p.e. 228-230°C/6 mm Hg. Rendimiento: 34 %. El producto se caracteriza además en forma de sal de fenolftalinato, p.f. 155-158°C.

10

Análisis para $C_{36}H_{42}O_7N_2 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$:

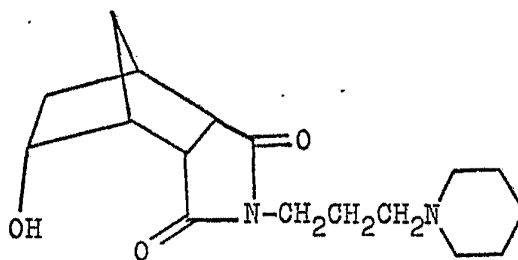
Calculado : C, 67,39; H, 7,02; N, 4,36

Encontrado: C, 67,77; H, 6,79; N, 4,36.

Procedimiento H

15 Preparación de imida de ácido 5-endo-hidroxi-N-(3-piperidino-propil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (IIIe)

20



(IIIe)

25

Sustituyendo en el Procedimiento B o C la amina "apropiada" allí utilizada por una cantidad equivalente de 3-piperidinopropilamina, se obtiene el producto del título en forma de placas incoloras después de recrystalizar en

1 isopropanol-n-hexano, p.f. 121,5°C. Rendimiento: 50 %.

Análisis para $C_{17}H_{26}O_3N_2 \cdot 1/4 H_2O$:

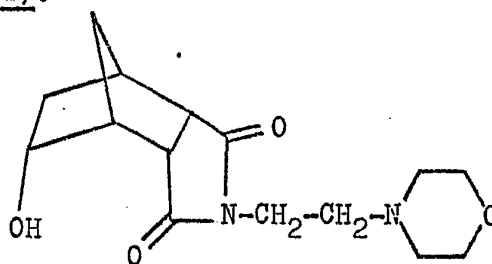
Calculado : C, 65,70; H, 8,53; N, 9,01

Encontrado: C, 66,05; H, 9,09; N, 9,06.

5 Procedimiento I

Preparación de hidrocloreto de imida de ácido 5-endo-hidroxi-
N-(2-morfolinoetil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carbo-
xílico (IIIIf).

10



(IIIIf)

15 Sustituyendo en el Procedimiento B o C la amina
"apropiada" allí utilizada por una cantidad equivalente de
morfolinoetilamina, se obtiene el producto del título que
se recoge en forma de hidrocloreto. El hidrocloreto se pre-
para disolviendo IIIIf en una cantidad mínima de éter dietí-
lico y agregando HCl gaseoso seco a la solución de IIIIf,
20 agitando y rascando las paredes. El precipitado resultan-
te se recoge por filtración. El hidrocloreto se recoge en
forma de placas incoloras por recristalización en agua-eta-
nol, p.f. 280-282° C. Rendimiento: 30-34 %.

25

Análisis para $C_{15}H_{22}O_4N_2 \cdot HCl$:

Calculado : C, 54,43; H, 7,00; N, 8,46

Encontrado: C, 54,26; H, 7,56; N, 8,50

1 Procedimiento J

Preparación de imida de ácido 5-endo-hidroxi-N-(3-morfolinopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (IIIg)

5 Sustituyendo en el Procedimiento B la amina "apropiada" utilizada allí por una cantidad equivalente de morfolinopropilamina, se obtiene el producto del título en forma de aceite amarillo, p.e. 260-270°C/4 mm Hg; rendimiento: 50%. El producto se caracteriza además en forma de la sal metoyoduro, p.f. 233°C.

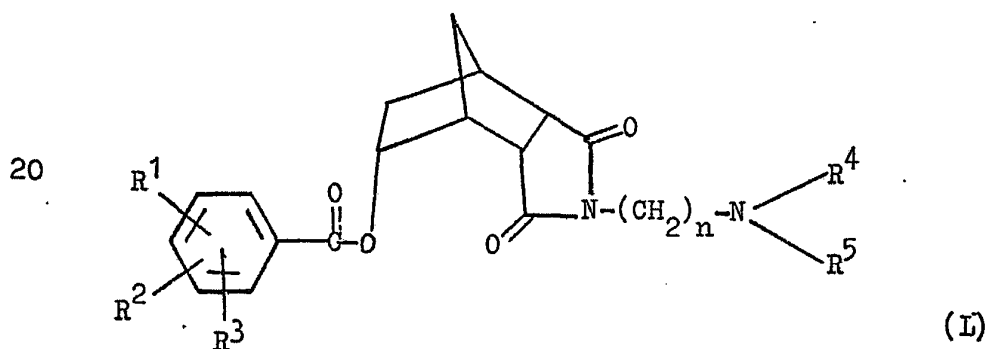
10 Análisis para $C_{16}H_{24}O_4N_2 \cdot CH_3I$:

Calculado : N, 6,20

Encontrado: N , 6,28

Procedimiento K

15 Método general de preparación de imidas de ácido (+)-5-endo-benzoiloxi-N-[aminoalquil(inferior)]biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (L) (materiales de partida)

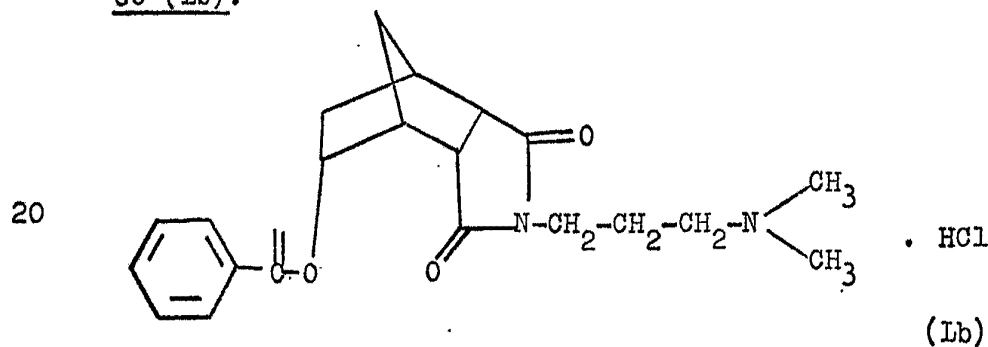


25 Se añaden 0,01 moles de la imida de ácido 5-endo-hidroxi-N-[aminoalquil(inferior)] biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-

1 endo-carboxílico (III), obtenida en el Procedimiento B, a
 50 ml de una solución en piridina/piperidina 100:1 de
 0,012 moles de un haluro de benzoílo apropiado, v.g. cloru-
 5 ro de benzoílo, con agitación. La mezcla resultante se de-
 ja en reposo durante la noche en un frigorífico o se calien-
 ta en un baño de agua o aceite. La mezcla se vierte en agua
 de hielo, se satura con carbonato sódico y después se extrae
 con cloroformo o con una mezcla 1:1 de benceno y acetato de
 10 etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solu-
 ción saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato só-
 dico anhidro. La solución se recoge por filtración y se con-
 centra a vacío para dar el producto del título deseado (L).

Procedimiento L

15 Preparación de imida de ácido (\pm)-5-endo-benzoiloxi-N-(3-dime-
 tilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxíli-
 co (Lb).



25 A) Sustituyendo en el Procedimiento K el haluro de
 benzoílo "apropiado" utilizado allí por una cantidad equimo-
 lecular de cloruro de benzoílo y la imida de ácido dicarboxí-

1 lico III por una cantidad equimolecular de IIIa, se obtiene
el producto del título que se recoge en forma de hidroclo-
ruro.

5 B) La base libre se disuelve en 700 ml de etanol
próximo a ebullición y se añaden 90 ml de etanol satura-
do de cloruro de hidrógeno gaseoso. La solución se enfría
con hielo para producir placas incoloras del hidrocloruro de
fórmula Ib, p.f. 239°C con descomposición, después de recris-
talizar en metanol-acetona. Rendimiento: 90 %.

10 Análisis para $C_{21}H_{27}O_4N_2Cl \cdot 1/3 H_2O$:
Calculado : C, 61,07; H, 6,83; N, 6,95
Encontrado: C, 60,63; H, 6,88; N, 7,33

Procedimiento M

15 Resolución del hidrocloruro de imida de ácido (+)-5-endo-ben-
zoiloxi-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-
endo-carboxílico (Ib)

I. Preparación del (-)-enantiómero

20 A. Imida de ácido (+)-5-endo-benzoiloxi-N-(3-dimetilaminopro-
pil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (Ib)

25 Una mezcla agitada de 10 de la sal hidrocloruro de Ib
en 150 ml de agua y 200 ml de éter se neutraliza por adición
de carbonato sódico. La capa acuosa se vuelve a extraer dos
veces con 200 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos com-
binados se lavan con agua, después con agua saturada de clo-
ruro sódico (tres veces) y se secan (sulfato sódico). Por se-

1 paración del éter se obtienen cristales incoloros de la base racémica Lb (9,3 g), p.f. 106-107,5°C.

B. Sal de ácido (+)-10-canforsulfónico de la imida de ácido (-)-5-endo-benzoiloxi-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico

5 Una solución caliente de 276,5 g (1,19 moles) de ácido (+)-10-canforsulfónico en 1,1 litros de etanol, se agrega sobre otra solución caliente de 441,1 g (1,19 moles) de la base racémica Lb en 3,5 litros de etanol conteniendo
10 175 ml de agua. La solución se calienta casi a ebullición y después se enfría rápidamente a 20°C. El material cristallino incoloro que se forma durante 3 horas de reposo a 20°C se recoge y lava con 600 ml de etanol frío para dar 325,3 g del producto del título, p.f. 221-226°C. La sal se recris-
15 taliza en acetonitrilo dando 282,6 g de agujas incoloras, p.f. 230-233°C. Las aguas madres etanólicas se conservan para aislar el isómero (+).

C. Imida del ácido (-)-5-endo-benzoiloxi-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico [(-) Lb].

20 Se reparten 282,6 g de la sal de ácido canforsulfónico de la etapa B entre una mezcla agitada de 3,5 litros de acetato de etilo y 3,0 litros de agua conteniendo 150 g de carbonato sódico. La capa acuosa se vuelve a extraer con
25 600 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados en ace-

1 tato de etilo se lavan con agua saturada de cloruro sódico
(tres veces), y se secan sobre sulfato sódico. Separando el
acetato de etilo quedan 173,3 g del producto del título en
forma de cristales incoloros, p.f. 131,5-132,5°C, $[\alpha]_D^{25} -78,53^\circ$
5 (p = 4,26, etanol).

D. Hidrocioruro de imida de ácido (-)-5-endo-benzoiloxi-N-
(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-car-
boxílico (V).

10 A una solución casi a ebullición de 173,3 g (0,468
moles) del isómero (-) de la etapa C en 3,5 litros de etanol
al 95 % se añaden 475 ml de etanol al 95 %, 0,988M en cloru-
ro de hidrógeno (0,468 moles de HCl). La solución se enfría
en hielo. Se recogen los cristales incoloros, se lavan con
600 ml de etanol frío al 95 % y se secan para dar 182,6 g
15 del producto del título, p.f. 207-209°C, $[\alpha]_D^{25} -85,56^\circ$
(c = 1,5, agua). El punto de fusión y la rotación no son
alterados significativamente mediante una nueva recristali-
zación en etanol al 95 %.

II. Preparación del enantiómero (+).

20 A. Sal de ácido (-)-tartárico de la imida del ácido (+)-5-
endo-benzoiloxi-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]hep-
tano-2,3-di-endo-carboxílico

25 Las aguas madres etanólicas de la etapa Ib anterior
se mantienen a 0°C durante 90 horas para dar 237,2 g adicio-
nales de materia cristalina, p.f. 183-186°C. El filtrado se

1 concentra para dar otra masa de cristales incoloros (119,9 g),
p.f. 168-177°C. Se combinan ambas masas cristalinas y se re-
parten entre acetato de etilo y solución acuosa de carbonato
5 sódico como se ha descrito en I C anteriormente para dar
221,4 g de una mezcla de isómeros (+) y (-), p.f. 125-129°C,
considerablemente enriquecida en el enantiómero (+).

Se añaden 89,6 g (0,596 moles) de ácido (-) tartá-
rico a una solución agitada caliente de 221,4 g (0,596 moles)
de la mezcla enriquecida en enantiómero (+) en 3,6 litros
10 de etanol conteniendo 40 ml de agua. La mezcla agitada se
calienta casi a ebullición y después se enfría a 25°C duran-
te 4 horas. El material cristalino incoloro se recoge, se
lava con 500 ml de etanol frío al 95 % y se seca para dar
291,6 g del tartrato del enantiómero (+), p.f. 157-161°C
15 (desc.). Por recristalización en acetonitrilo se obtienen
247,2 g del tartrato purificado, p.f. 162-164°C (desc.).

B. Imida del ácido (+)-5-endo-benzoiloxi-N-(3-dimetilamino-
propil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico [(+)-
Lb].

20 Se descomponen 247,2 g de la sal tartárica de la
etapa A con solución acuosa de carbonato sódico y el enantió-
mero (+) liberado se extrae en acetato de etilo como se ha
descrito en I C. Por separación del acetato de etilo se ob-
tienen 171,6 g del isómero (+) en forma de cristales inco-
25 loros, p.f. 131-133,5°C, $[\alpha]_D^{25} +77,74^\circ$ (c = 1,89, etanol).

1 C. Hidrocioruro de la imida de ácido (+)-5-endo-benzoiloxi-
N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-
5 carboxílico (VI)

Se tratan 171,6 del enantiómero (+) de la etapa B con un equivalente de cloruro de hidrógeno etanólico como se ha descrito para el enantiómero (-) en I D para formar cristales incoloros del enantiómero (+)HCl (188,2 g), p.f. 207-209°C, $[\alpha]_D^{25} +85,88^\circ\text{C}$ (c = 1,36, agua).

Procedimiento N

10 Preparación de imida de ácido 5-endo-hidroxi-N-(4-dimetilamino-
butil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (IIIk)

A una mezcla agitada de 15,2 g (0,144 moles) de la γ -lactona del ácido 5-endo-hidroxi-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (II) en 100 ml de CH_2Cl_2 seco se añaden 15 25 ml de cloruro de tionilo y 3 gotas de DMF. La mezcla se agita y refluje durante 3 horas. La solución reaccionante se enfría después a 23°C y el disolvente se evapora a presión reducida. El aceite amarillo residual se recoge en 50 ml de benceno y se evapora a sequedad bajo presión reducida para 20 dar un sólido amarillo pálido. El sólido se disuelve en 100 ml de CH_2Cl_2 y se añaden gota a gota 20 g (0,173 moles) de 4-dimetilaminobutilamina en 50 ml de CH_2Cl_2 . Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita a 23°C durante 2,5 horas. Después la mezcla de reacción se trata 25 con solución saturada de carbonato potásico y se separan las

1 fases. La fase acuosa se extrae dos veces con 125 ml cada
vez de CH_2Cl_2 y todas las fases de CH_2Cl_2 se combinan, se
lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan so-
5 bre sulfato sódico, se filtran y se evaporan a presión redu-
cida. El aceite amarillo pálido resultante se trata con ace-
tato de etilo a ebullición y la solución en acetato de etilo
se decanta y evapora a presión reducida para dar un sólido
10 amarillo pálido. Este sólido se recrystaliza en acetato de
etilo para dar 13,3 g (33,3 %) de IIIk en forma de cristales
de color amarillo pálido, p.f. 108-109°C.

Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$:

Calculado : C, 64,26; H, 8,63; N, 9,99

Encontrado: C, 64,21; H, 8,46; N, 10,02 (corregido
para 1,61 % de H_2O).

15

EJEMPLO 1

Método general de preparación de imidas de ácidos 5-endo-(3-
indolcarboniloxi)-N-[aminoalquil(inferior)] biciclo[2.2.1]hep-
tano-2,3-di-endo-carboxílicos (I)

20

Se añaden 0,01 moles de imida de ácido (+)-5-endo-
hidroxi-N-[aminoalquil(inferior)] biciclo[2.2.1]heptano-2,3-
di-endo-carboxílico (III) a una solución seca de 0,011 moles
de un haluro de indol-3-carbonilo apropiadamente sustituido,
v.g. cloruro de indol-3-carbonilo, en cloruro de metileno
conteniendo aproximadamente 1 ml de piridina, con agitación.
25 La mezcla resultante se deja en reposo durante la noche en

1 un frigorífico o se calienta en un baño de agua o aceite.
La mezcla se vierte sobre agua de hielo, se satura con car-
bonato sódico y después se extrae con cloroformo o benceno/
acetato de etilo 1:1. Los extractos orgánicos combinados se
5 lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se
secan sobre sulfato sódico anhidro. La solución se recoge
por filtración y se concentra a vacío para dar el producto
del título deseado (I).

EJEMPLO 2

10 Hidrocioruro de imida de ácido 5-endo-(3-indolcarboniloxi)-
N-(3-dimetilaminopropil)-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-
carboxílico [(+)-Ia].

15 A una suspensión de 6,44 g (0,04 moles) de ácido
indol-3-carboxílico en 100 ml de $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ seco se añaden
3,6 ml (0,05 moles) de cloruro de tionilo y la mezcla se
agita en condiciones anhidras durante 2 horas. El disolven-
te y el exceso de cloruro de tionilo se separan por evapora-
ción a presión reducida a 25-30°C, dando un aceite. Este
último se trata con un volumen adicional de $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ seco
20 que después se separa como antes, dando un sólido cuyo espec-
tro infrarrojo concuerda con el del cloruro de indol-3-car-
bonilo deseado. Se disuelven 7,16 g (0,04 moles) de este clo-
ruro de ácido en 100 ml de CH_2Cl_2 seco conteniendo 13 gotas
de piridina seca. Se añaden 5,32 g (0,02 moles) del alcohol
25 (+)-IIIa y la mezcla se agita a 25°C. Dentro de los 5 minu-

1 tos siguientes precipita un sólido denso y se añaden otros
20 ml de piridina seca para conseguir su disolución. Después
de calentar la mezcla a reflujo durante unos 10 minutos, pre-
cipita el producto de la solución. Enfriando y filtrando se
5 obtienen 7,6 g (rendimiento: 86 %) del compuesto crudo del
título, que se purifica por recristalización en una mezcla
20:1 de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$, p.f. 256°C .

 Análisis para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$:

 Calculado : C, 62,09; H, 6,12; N, 9,44; Cl, 7,97

10 Encontrado: C, 62,27; H, 6,19; N, 9,39; Cl, 7,95.

EJEMPLO 3

Preparación de hidrocloreuro de imida de ácido 5-endo-(2-me-
til-3-indolcarboniloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]

heptano-2,3-di-endo-carboxílico [(+)-Ib].

15 Empleando en el método del Ejemplo 2 una cantidad
equimolecular de cloruro de 2-metilindol-3-carbonilo en lu-
gar del cloruro de indol-3-carbonilo utilizado allí, se ob-
tiene el producto del título (+)-Ib.

EJEMPLO 4

20 Preparación de hidrocloreuro de imida de ácido 5-endo-(2-bromo-
3-indolcarboniloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]

heptano-2,3-di-endo-carboxílico [(+)-Ic].

25 Empleando en el método del Ejemplo 2 una cantidad
equimolecular de cloruro de 2-bromoindol-3-carbonilo en lu-
gar del cloruro de indol-3-carbonilo utilizado allí, se obtie

1 ne el producto del título (+)-Ic.

EJEMPLO 5

Preparación de imida de ácido 5-endo-(3-indolcarboniloxi)-N-(3-morfolinopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico [(±)-Ig].

5 Empleado en el método del Ejemplo 1 una cantidad equimolecular de IIIg en lugar de la imida de ácido dicarboxílico III utilizada allí, se obtiene el producto del título (+)-Ig.

10

EJEMPLO 6

Preparación de imida de ácido 5-endo-(3-indolcarboniloxi)-N-(2-dimetilaminoetil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico [(+)-Ih]

15

Se convierten 4,52 g (28 milimoles) de ácido indol-3-carboxílico en el cloruro de ácido en la forma habitual. El cloruro de ácido se vuelve a disolver en 100 ml de CH₂Cl₂ seco y después se añaden con agitación 4,8 g (19 milimoles) del alcohol III y 1 ml de piridina seca. Después de calentar la mezcla a reflujo durante 70 minutos, precipitan 6,7 g (81,6 %) del producto en forma de sólido blanco. Se obtiene una muestra analítica por recristalización en una mezcla 2:1 de alcohol isopropílico/CH₃OH, p.f. 259-261°C (desc.).

20

Análisis para C₂₂H₂₅N₃O₄.HCl:

25

Calculado : C, 61,18; H, 6,07; N, 9,73

Encontrado: C, 61,53; H, 6,10; N, 9,85.

1

EJEMPLO 7

Preparación de imida de ácido 5-endo-(3-indolcarboniloxi)-N-(3-piperidinopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (Ii)

5

Empleando en el método del Ejemplo 1 una cantidad equimolecular de IIIe en lugar de la imida de ácido dicarboxílico III allí utilizada, se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 8

10

Preparación de hidrocloruro de imida de ácido 5-endo-(3-indolcarboniloxi)-N-(3-metilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (Ij)

15

A) Imida de ácido 5-endo-[1-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-3-indolcarboniloxi]-N-[3-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-3-metilaminopropil]biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico

20

A una solución de 8,8 g (21,5 milimoles) del compuesto Ia en 100 ml de piridina seca se añaden poco a poco y agitando, a lo largo de 15 minutos, 9,53 g (45 milimoles) de cloroformiato de tricloroetilo. Se continúa agitando a 20°C durante 20 minutos y después se calienta a 60-65°C en un baño de aceite durante 75 minutos. La solución amarillenta transparente se enfría después y se destila el disolvente a presión reducida y 45°C. El residuo se disuelve en 300 ml de CH₂Cl₂ y se lava sucesivamente con agua, solución acuosa di-

25

1 luída y fría de HCl, agua, solución de carbonato sódico al
5 % y salmuera. Secando sobre sulfato magnésico y separando
el disolvente se obtienen 16 g de una mezcla de imida de áci-
do 5-endo[1-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-3-indolcarbonil-
5 oxi]-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-
endo-carboxílico (7a) e imida de ácido 5-endo-[1-(2,2,2-
tricloroetoxicarbonil)-3-indolcarboniloxi]-N-[3-(2,2,2-tri-
cloroetoxicarbonil)-3-metilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-
2,3-di-endo-carboxílico (7b) en forma de goma ambarina. Por tri-
10 turación con $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ se obtiene un sólido blanco que se
recristaliza en acetato de etilo/ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ (algo de mate-
ria insoluble se separa por filtración) para dar 5,6 g (ren-
dimiento: 35 %) de 7b esencialmente puro, p.f. 178-182°C
(desc.).

15 Se suspenden 1,95 g (2,61 milimoles) de 7b en 90 ml
de ácido acético al 90 % y se añaden poco a poco y agitando,
a lo largo de un minuto, 7 g de cinc en polvo (reacción
ligeramente exotérmica). Después de agitar a 20°C durante
21 horas, el exceso de cinc y las sales se separan por fil-
20 tración, lavando la torta con 30 ml de ácido acético al
90 %. El filtrado se evapora a unos 40°C y la goma residual
se trata con solución saturada de bicarbonato sódico (forma-
ción de espuma) y después con solución 1N de NaOH hasta que
da reacción claramente básica. Se extrae dos veces con ace-
25 tato de etilo y después se lavan las fases orgánicas con agua

1 y salmuera. Secando sobre sulfato magnésico y evaporando
 se obtienen 0,833 g de una goma que se disuelve en una
 mezcla 2:1 de etanol absoluto/éter etílico y se trata con
 HCl gaseoso. Separando el disolvente y triturando la goma
 5 resultante con una mezcla caliente 3:1 de acetato de etilo/
 alcohol etílico absoluto se obtienen 0,622 g (rendimiento:
 55,4 %) del hidrocioruro crudo, p.f. 243-247°C (desc.).
 Hirviendo en una mezcla 3:1 de CH₃CN/alcohol etílico abso-
 luto y diluyendo con (CH₃CH₂)₂O se obtiene IJ puro en dos
 10 masas, p.f. 246-249°C (desc.).

Análisis para C₂₂H₂₅N₃O₄·HCl:

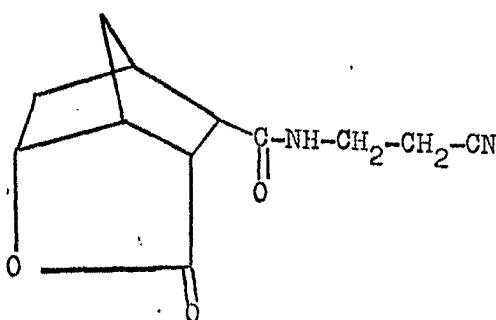
Calculado : C, 61,18; H, 6,07; N, 9,73

Encontrado: C, 60,98; H, 6,03; N, 10,06

EJEMPLO 9

15 Preparación de imida de ácido 5-endo-(3-indolcarboniloxi)-
N-(3-aminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carbo-
xílico (Ik)

A) γ-Lactona de ácido 5-endo-hidroxi-biciclo[2.2.1]heptano-
endo-2-[N-(2-cianoetil)]carboxamido-endo-3-carboxílico (XX)



(XX)

25

1 Se calienta a reflujo (60°C), durante 3 horas,
una mezcla de 18,2 g (0,1 moles) de la lactona de ácido II,
150 ml de SOCl_2 y 250 ml de CH_2Cl_2 conteniendo 4 gotas de
DMF (dimetilformamida). Después de evaporar a sequedad, se
5 añade benceno y se separa a presión reducida. Después de
disolver el cloruro de ácido en 350 ml de CH_2Cl_2 , se añade
gota a gota y con intensa agitación una solución de 15,3 g
(0,21 moles) de 3-aminopropionitrilo en 150 ml de CH_2Cl_2 .
La mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo duran-
10 te 2 horas. Después de enfriar y filtrar la materia insoluble,
el filtrado se evapora a sequedad. El residuo así obtenido se
suspende en una pequeña cantidad de CH_3CN a la que se
añade cuidadosamente éter. De esta forma, se obtiene el
producto cristalino con un rendimiento del 85,5 % y un pun-
15 to de fusión de $129-135^{\circ}\text{C}$. Por recristalización de una
muestra en CH_3CN se obtiene un material analíticamente puro,
p.f. $145-147^{\circ}\text{C}$.

Análisis para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$:

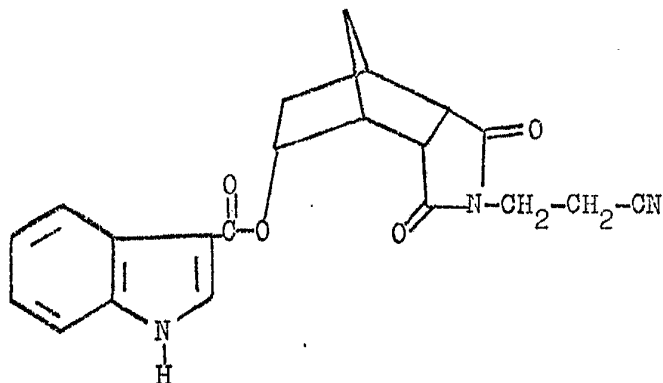
Calculado : C, 61,52; H, 6,02; N, 11,96

20

Encontrado: C, 61,54; H, 6,28; N, 11,96

25

1 B) Imida de ácido 5-endo-(3-indolcarboniloxi)-N-(2-cianoetil)
biciclo[2.2.1]heptano-endo-2,3-dicarboxílico (XXI)



10 A una mezcla de 9,4 g (0,058 moles) de ácido indol-3-carboxílico en 200 ml de $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ seco se añaden 15 ml de cloruro de tionilo y 3 gotas de DMF. Al cabo de 3 horas de agitación a 23°C , se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora a presión reducida para dar un sólido oscuro. El sólido se recoge en 150 ml de CH_2Cl_2 seco y 2ml de piridina y se añaden 9,0 g (0,038 moles) de γ -lactona de ácido 5-endo-hidroxi-biciclo[2.2.1]heptano-endo-2-[N-(2-cianoetil)]carboxamido-endo-3-carboxílico (XX). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 horas y se filtra. El filtrado se evapora a presión reducida y el residuo resultante se cristaliza en CH_3CN para dar 6,8 g (rendimiento: 48 %) del producto deseado XXI, p.f. $230-231^\circ\text{C}$.

25 Análisis para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$:

Calculado : C, 66,83; H, 5,07; N, 11,13

Encontrado: C, 67,00; H, 5,01; N, 10,78.

1 C) Hidrocloreuro de imida de ácido 5-endo-(3-indolcarbonil-
oxi)-N-(3-aminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-endo-2,3-dicar-
boxílico (Ik)

5 En un aparato de hidrogenación Parr, bajo atmósfe-
ra de hidrógeno a 50 libras (3,5 kg/cm²), se sacuden 1,0 g
(0,0027 moles) del nitrilo XXI y 1 g de catalizador de pala-
dio al 30 % en tierra de diatomeas en 175 ml de una mezcla
al 95 % de CH₃CH₂OH y 5 % de ácido clorhídrico. Al cabo de
60 horas de agitación, la presión de hidrógeno en el frasco
10 ha descendido a 19 libras (1,3 kg/cm²). En este momento, se
despresuriza la mezcla de reacción y se filtra. El filtrado
se evapora a sequedad a presión reducida, se trata con car-
bonato sódico al 5 % y se evapora a sequedad. El residuo se
lava cuatro veces con 150 ml cada vez de CH₂Cl₂ y las solu-
15 ciones en CH₂Cl₂ se combinan, se secan sobre sulfato sódico,
se filtran y se evaporan a sequedad. El residuo se recrista-
liza en CH₂Cl₂/Skellysolve B (marca registrada de Skelly Oil
Co., constituido esencialmente por n-hexano, p.e. 60-68°C)
para dar 0,84 g de base libre. Esta se recoge en CH₃CH₂OH y
20 se vierte en (CH₃CH₂)₂O saturado con HCl gaseoso. Se produ-
ce una mezcla gelatinosa. El gel se evapora a sequedad y el
residuo se hierve en CH₃CH₂OH con carbón activo, se filtra
y se destila a presión reducida. En este momento, el material
es un solvato etanólico. Para separar el solvato, se hierve
25 el material en la siguiente serie de disolventes: acetato de

1 etilo, CH_2Cl_2 y Skelly C (marca registrada de Skelly Oil
Co., y constituido esencialmente por n-heptano, p.e.
90-100°C). El análisis elemental, el espectro de masas y
5 el RMN a 100 MHz de este material en este momento concuer-
da con el análogo amínico primario deseado I k. El compues-
to se analiza por RMN a 100 MHz y resulta ser un solvato
0,12 molar de CH_2Cl_2 . Cuando se hierve con acetato de etilo,
el compuesto se presenta como solvato 0,18 molar de acetato
de etilo. El calor y el vacío no pueden eliminar estos sol-
10 vatos (0,84 g, 84 % de rendimiento, p.f. 185-190°C).

Análisis para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$:

Calculado : C, 60,63; H, 5,79; N, 10,06; Cl, 8,49

Encontrado: C, 59,61; H, 5,86; N, 10,02; Cl, 9,03

(corregido para 1,24 % de H_2O y 1,67 % de CH_2Cl_2).

15

EJEMPLO 10

Preparación de imida de ácido 5-endo-(1-metilindolcarbo-
niloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-
di-endo-carboxílico [(+)-Iv].

20

Sustituyendo en el método del Ejemplo 6 el cloruro
de 3-indolcarbonilo allí utilizado por una cantidad equi-
molecular de cloruro de 1-metilindol-3-carbonilo, se obtie-
ne el producto del título (+)-Iv.

25

1

EJEMPLO 11

Preparación de imida de ácido 5-endo-(4-metil-3-indolcar-
boniloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-
2,3-di-endo-carboxílico[(+)-Iw].

5

Sustituyendo en el método del Ejemplo 6 el cloru-
ro de 3-indolcarbonilo allí utilizado por una cantidad
equimolecular de cloruro de 4-metil-3-indolcarbonilo, se
obtiene el compuesto (+)-Iw.

EJEMPLO 12

10

Preparación de imida de ácido 5-endo-(4-metoxi-3-indolcar-
boniloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-
2,3-di-endo-carboxílico[(+)-Ix]

15

Sustituyendo en el método del Ejemplo 6 el cloruro
de 3-indolcarbonilo utilizado allí por una cantidad equi-
molecular de cloruro de 4-metoxi-3-indolcarbonilo, se obtie-
ne el compuesto (+)-Ix.

EJEMPLO 13

20

Preparación de imida del ácido 5-endo-(4-trifluorometil-3-
indolcarboniloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]
heptano-2,3-di-endo-carboxílico[(+)-Iy].

25

Sustituyendo en el método del Ejemplo 2 el ácido
3-indolcarboxílico utilizado allí por una cantidad equi-
molecular de 4-trifluorometil-3-indolcarbonilcloruro, se obtie-
ne el compuesto (+)-Iy.

1

EJEMPLO 14

Preparación de imida de ácido 5-endo-(5-hidroxi-3-indol-
carboniloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]hepta-
no-2,3-di-endo-carboxílico [(±)-Iq]

5

Sustituyendo en el método del Ejemplo 2 el cloruro de 3-indolcarbonilo utilizado allí por una cantidad equimolecular de cloruro de 5-hidroxi-3-indolcarbonilo, se obtiene el compuesto (+)-Iq.

EJEMPLO 15

10

Preparación de imida de ácido 5-endo-(5-metoxi-3-indolcar-
boniloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-
2,3-di-endo-carboxílico [(+)-Ir].

15

Sustituyendo en el método del Ejemplo 2 el cloruro de 3-indolcarbonilo utilizado allí por una cantidad equimolecular de cloruro de 5-metoxi-3-indolcarbonilo, se obtiene el compuesto (+)-Ir.

EJEMPLO 16

20

Preparación de imida de ácido 5-endo-(5-metil-3-indolcarbo-
niloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-
di-endo-carboxílico [(+)-Is]

25

Sustituyendo en el método del Ejemplo 2 el cloruro de 3-indolcarbonilo utilizado allí por una cantidad equimolecular de cloruro de 5-metil-3-indolcarbonilo, se obtiene el compuesto (+)-Is.

1

EJEMPLO 17

Preparación de imida de ácido 5-endo-(2,4-dimetil-3-indol-carboniloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico[(±)-It]

5

Sustituyendo en el método del Ejemplo 2 el cloruro de 3-indolcarbonilo utilizado allí por una cantidad equimolecular de cloruro de 2,4-dimetil-3-indolcarbonilo, se obtiene el compuesto (+)-It.

EJEMPLO 18

10

Preparación de imida de ácido 5-endo-(6-cloro-5-metoxi-2-metil-3-indolcarboniloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico[(±)-Iu]

15

Sustituyendo en el método del Ejemplo 2 el cloruro de 3-indolcarbonilo utilizado allí por una cantidad equimolecular de cloruro de 6-cloro-5-metoxi-2-metil-3-indolcarbonilo, se obtiene el compuesto del título [(±)-Iu].

EJEMPLO 19

20

Hidrocioruro de imida de ácido (+)-5-endo-(3-indolcarboniloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico[(+)-Ia]

A. Imida de ácido (+)-5-endo-hidroxi-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico[(+)-IIIa]

25

Se suspenden 3,65 g (0,0086 moles) de hidrocioruro de imida de ácido (+)-5-endo-benzoiloxi-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico [(+)-Ib] en 18,8 ml

1 de NaOH 1,0N y se calienta a reflujo con agitación durante
45 minutos en un baño de aceite a 120-125°C. Después se en-
fría la solución, se filtra y evapora a presión reducida
5 para dar un sólido blanco. El sólido se tritura después
con 3 partes alícuotas de 80 ml de acetato de etilo calien-
te. Se combinan las partes alícuotas y se evaporan para dar
un aceite que solidifica al enfriar. Después el sólido se
vuelve a suspender en 100 ml de ciclohexano y 15 ml de ace-
tato de etilo y se calienta a reflujo. Por filtración de la
10 solución caliente y enfriamiento a 20°C, se obtienen 1,53 g
(rendimiento: 67 %) de un sólido cristalino, p.f. 121-122°C,
que se determina que es (+)-IIIa.

15 B. Hidrocioruro de la imida del ácido (+)-5-endo-(3-indol-
carboniloxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-
2,3-di-endo-carboxílico [(+)-Ia]

A una mezcla agitada de 2,6 g (0,015 moles) de áci-
do indol-3-carboxílico en 40 ml de $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ se añaden
3,0 ml de cloruro de tionilo y una gota de dimetilformamida
anhidra (DMF). Después de agitar a 23°C durante 3 horas, se
20 filtra la mezcla y del filtrado se destila el exceso de
reactivo y el disolvente para dar 2,6 g del cloruro de áci-
do crudo en forma de jarabe semisólido oscuro. El cloruro
de ácido se recoge en 40 ml de CH_2Cl_2 seco, se añaden des-
pués 5 gotas de piridina y a continuación 2,0 g (0,0075 mo-
25 les) del alcohol (+)-IIIa. La mezcla se agita a reflujo du-

1 rante 2 horas en condiciones anhidras y después se evaporan
los disolventes a presión reducida. El residuo oscuro se
cromatografía a través de una columna de alúmina básica
(100 g), eluyéndose el producto con 45 % de CHCl_3 /45 % de
5 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ /10 % de CH_3OH . Se destila el disolvente de las
fracciones que contienen el producto y el aceite pardo
amarillento resultante se disuelve de nuevo en 75 % de
 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ /25 % de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ y se trata con HCl gaseoso. Se-
parando el disolvente, recristalizando el sólido crudo en
10 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ y secando a 78°C sobre P_2O_5 bajo alto vacío, se
obtienen 0,921 g (rendimiento: 27,6 %) del hidrocloruro pu-
ro, p.f. $193-195^\circ\text{C}$.

Análisis para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$:

Calculado : C, 61,95; H, 6,33; N, 9,42; Cl, 7,95

15 Encontrado: (Corregido para 1,65 % H_2O):

C, 62,45; H, 6,41; N, 9,74; Cl, 8,13

$[\alpha]_{589}^{23} = +57,8$ ($c = 0,069$ g; H_2O).

EJEMPLO 20

20 Hidrocloruro de imida de ácido (-)-5-endo-(3-indolcarbonil-
oxi)-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-
endo-carboxílico [(-)-Ia]

A. Imida de ácido (-)-5-endo-hidroxi-N-(3-dimetilaminopro-
pil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico [(-)-IIIa]

25 Sustituyendo en el método del Ejemplo 19 A el com-
puesto (+)-Ib utilizado allí por una cantidad equimolecular

1 de (-)-Ib se obtiene el compuesto (-)-IIIa, p.f. 119-120°.
B. Hidrocloreuro de imida de ácido (-)-5-endo-(3-indol-carbo-
niloxi-N-(3-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-
di-endo-carboxílico

5 Se convierten 2,6 g (0,015 moles) de ácido indol-3-carboxílico en el cloruro de ácido crudo como se ha descrito en el Ejemplo 19 B. Por tratamiento con 2,0 g (0,0075 moles) del alcohol (-)-IIIa en CH₂Cl₂/piridina, como se ha descrito en el Ejemplo 19 B para el compuesto (+)-Ia, se
10 obtiene el producto crudo. Por cromatografía en una columna de alúmina básica (100 g), se obtiene la base libre purificada después de eluir con 33 % de CHCl₃/12 % de (CH₃CH₂)₂O/
55 % de CH₃OH. Se evapora el disolvente de las fracciones que contienen el producto y el aceite crudo residual se recoge
15 con 75 % de (CH₃CH₂)₂O/25 % de CH₃OH y se trata con HCl gaseoso. Por separación del disolvente se obtiene el hidrocloreuro en forma de sólido pardo crudo. Mediante dos recristalizaciones en CH₃CH₂OH, seguidas de valoración con acetato de etilo caliente y secado a 78°C sobre P₂O₅ bajo alto vacío,
20 se obtienen 1,47 g (rendimiento: 44 %) del producto, p.f. 172-174°C.

Análisis para C₂₃H₂₇N₃O₄.HCl:

Calculado : C, 61,95; H, 6,33; N, 9,42; Cl, 7,95

Encontrado: (Corregido para 5,02 % de H₂O):

25 C, 62,01; H, 6,07; N, 9,52; Cl, 8,22

1 $[\alpha]_{589}^{23} = -58,2$ (c = 0,052; H₂O).

EJEMPLO 21

Hidrocloruro de imida de ácido 5-endo-(indol-3-carbonil-
oxi)-N-(2-dimetilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-
5 endo-carboxílico, solvato con CH₃CH₂OH (22)

Se suspenden 8,0 g (44 milimoles) de la lactona
de ácido II, 12 ml de SOCl₂ y 20 gotas de DMF seca en
200 ml de CH₂Cl₂ seco y la mezcla se agita a reflujo duran-
te 1½ horas. El tratamiento habitual da lugar al cloruro de
10 ácido crudo que se redisuelve en 150 ml de CH₂Cl₂ seco. Se
añade gota a gota y agitando, durante 10 minutos, una solu-
ción de 6,74 g (66 milimoles) de 2-dimetilamino-n-propilami-
na en 50 ml de CH₂Cl₂ seco. La mezcla se calienta a reflujo
durante 3 horas, se agita a 18°C durante 16 horas y después
15 se trata lavando la solución en CH₂Cl₂ con solución de car-
bonato sódico al 5 % y salmuera saturada, seguido de secado
sobre sulfato magnésico y separación del disolvente.

La imida de ácido 5-endo-hidroxi-N-(2-dimetilami-
nopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxílico (III)
20 se obtiene en forma de aceite ambarino crudo. Se separa
una impureza sólida por valoración con acetato de etilo/
Skellysolve B y filtrando la impureza. Se añaden 11,4 g
(42,8 milimoles, rendimiento: 97,4 %) del aceite III puri-
ficado sobre cloruro de indol-3-carbonilo (procedente de
25 10,0 g, 62 milimoles, de indol-3-COOH en la forma habitual)

1 en 200 ml de CH_2Cl_2 seco conteniendo 2 ml de piridina seca,
como se ha indicado en el Ejemplo 6. El producto Im se se-
para de la mezcla de reacción después de 16 horas de calen-
tar a reflujo (6,71 g, rendimiento: 35,2 %). Por recrista-
5 lización en alcohol etílico absoluto/ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$, se obtie-
ne el producto purificado en forma de solvato con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$,
p.f. 266-270°C (desc.). Este solvato no puede ser separado
a 110°C/0,05 mm ni por trituración con otros disolventes co-
mo acetato de etilo a la temperatura de ebullición.

10 Análisis para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$:
Calculado: C, 61,03; H, 6,97; N, 8,54
Encontrado: C, 61,48; H, 6,63; N, 8,76

EJEMPLO 22

15 Hidrocioruro de imida de ácido 5-endo-(indol-3-carbonil-
oxi)-N-(4-dimetilaminobutil) biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-
endo-carboxílico (In)

A una mezcla agitada de 5,0 g (0,031 moles) de
ácido indol-3-carboxílico en 100 ml de $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ seco
se añaden 7,5 ml de cloruro de tionilo y 2 gotas de DMF.
20 La mezcla se agita a 23°C durante una hora, seguido de fil-
tración y evaporación del filtrado a presión reducida. El
cloruro de ácido sólido residual (5,3 g, 0,03 moles) se
disuelve en 130 ml de CH_2Cl_2 y 1 ml de piridina y se añaden
5,8 g (0,021 moles) del 5-endo-alcohol IIIk. La mezcla de
25 reacción se calienta a reflujo durante una hora y después

1 se evapora el disolvente a presión reducida. Después el
residuo se trata con 200 ml de una solución acuosa de car-
bonato potásico al 5 % y 200 ml de acetato de etilo. Se se-
paran las fases y la fase acuosa se extrae dos veces con
5 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combi-
nados en acetato de etilo se secan después sobre sulfato
magnésico, se filtran y evaporan a presión reducida para
dar un residuo pardo oscuro. El residuo se recoge en
100 ml de una mezcla 1:1 de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ y $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ y se tra-
10 ta con HCl gaseoso. Esta solución se destila a presión re-
ducida para dar un sólido pardo. Este sólido se recoge
en $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ /acetato de etilo, se trata con carbón activo
y se recristaliza (3,7 g, rendimiento: 38 %), p.f. 217-
218°C.

15 Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$:
Calculado : C, 62,67; H, 6,57; N, 9,14; Cl, 7,71
Encontrado: (Corregido para 0,6 % de H_2O):
C, 62,21; H, 6,86; N, 8,85; Cl, 7,88

EJEMPLO 23

20 Hidrocloruro de imida de ácido 5-endo-(indol-3-carbonil-
oxi)-N-(3-isopropilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-
di-endo-carboxílico (Io)

a) Hidrocloruro de imida de ácido 5-endo-hidroxi-N-(3-iso-
propilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-
25 carboxílico (IIIIm)

1 Se convierten 16,0 g (88 milimoles) de la lactona
de ácido II en el cloruro de lactona de ácido en la for-
ma habitual. El cloruro de ácido se disuelve en 120 ml
de CH_2Cl_2 seco y se agrega gota a gota y agitando, a lo lar-
5 go de 10 minutos, a una solución enfriada (baño de hielo y
agua) de 12,08 g (0,104 moles) de N-isopropil-1,3-propano-
diamina en 300 ml de CH_2Cl_2 seco. La mezcla se calienta a
reflujo durante 2 horas, se mantiene a 18°C durante 16,5 ho-
ras más y después se filtra para separar una pequeña canti-
10 dad de sal amínica sólida. Se evapora el disolvente del fil-
trado a presión reducida para dar un jarabe. El jarabe se
disuelve en acetato de etilo caliente que contiene acetato
de etilo absoluto suficiente para producir la disolución.
Enfriando a 4°C , se obtienen 20,15 g (rendimiento: 72,3 %)
15 del producto IIIIn en dos masas (p.f. $164-167^\circ\text{C}$). Por recrís-
talización en acetato de etilo/alcohol etílico absoluto, se
obtiene una muestra analítica, p.f. $168-172^\circ\text{C}$.

Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$:

Calculado : C, 56,87; H, 7,95; N, 8,76 .

20 Encontrado: C, 56,63; H, 8,14; N, 8,76

b) Imida de ácido 5-endo-hidroxi-N-(N'-benciloxycarbonil-3-
isopropilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-car-
boxílico (XX)

25 Se disuelven 3,17 g (10 milimoles) del isopropilami-
noalcohol IIIIm en 125 ml de agua y se añaden 3,18 g (30 mili-

1 moles) de carbonato sódico anhidro, con agitación mecánica.
Después de enfriar la mezcla a unos 5°C (agua de hielo), se
añaden gota a gota, a lo largo de 1-2 minutos, 2,05 g (12
milimoles) de cloruro de carbobenciloxi. Comienza a separar-
5 se de la mezcla un sólido blanco dentro de los 5 minutos
siguientes. Se continúa agitando a unos 5°C durante 15 mi-
nutos y después a 20°C durante 17 horas. El precipitado blan-
co se filtra, se lava con agua, Skellysolve B y se seca al
aire (3,09 g, rendimiento: 74,6 %). Se obtiene el producto
10 ~~XX~~ puro por recristalización en acetato de etilo/Skellysol-
ve B, p.f. 96,5-100°C.

Análisis para $C_{23}H_{30}N_2O_5$:

Calculado : C, 66,64; H, 7,30; N, 6,76

Encontrado: C, 66,71; H, 7,42; N, 6,74

15 c) Hidrocloruro de imida de ácido 5-endo-(indol-3-carbonil-
oxi)-N-(3-isopropilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano,2,3-
di-endo-carboxílico (Io)

Se calientan a reflujo 0,644 g (4 milimoles) de
20 ácido indol-3-carboxílico y 1,3 g (8 milimoles) de carbonil-
diimidazol en 60 ml de tetrahidrofurano (THF) seco durante
3 horas. Por concentración de la mezcla de reacción hasta
un volumen de aproximadamente 10 ml y enfriamiento a 5°C,
se obtienen 0,485 g (rendimiento: 57,4 %) de indol-3-imida-
25 zolida (25) en forma de sólido blanco después de filtrar y
lavar con $(CH_3CH_2)_2O$. El compuesto de imidazolida 25 (0,37 g,

1 1,75 milimoles) y el derivado carbobenciloxi XX (0,472 g,
1,14 milimoles) se calientan después en 75 ml de tetracloro-
etano seco a 120°C durante 2,75 horas. El disolvente se se-
para a presión reducida y el aceite residual se reparte
5 entre acetato de etilo y agua. Después de separar las ca-
pas, la capa acuosa se extrae con una segunda porción de
acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan
con agua y salmuera, después se secan sobre sulfato magné-
sico y se destila el disolvente para dar una goma semisólida.
10 Por trituración con $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ queda un sólido blan-
co sin disolver que se separa por filtración (imidazolida).
Se evapora el disolvente del filtrado, se disuelve de nuevo
en 6 ml de una mezcla 1:1 de $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ y se filtra
a través de una capa de 3" (7,6 cm) de alúmina básica en
15 un embudo de vidrio sinterizado, eluyendo con 400 ml de una
solución al 2 % de CH_3OH en una mezcla 1:1 de $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}-$
 CHCl_3 . Evaporando el filtrado se obtiene la imida de ácido
5-endo(indol-3-carboniloxi)-N-(N¹-benciloxicarbonil-3-iso-
propilaminopropil)biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboxí-
lico purificada, en forma de aceite (0,585 g). La hidrogeno-
lisis de este producto intermedio se realiza en un sacudi-
dor Parr a 48 psi (3,4 kg/cm²) en 100 ml de etanol absolu-
to, empleando 0,4 g de paladio al 30 % sobre Celite como ca-
talizador. La absorción de hidrógeno es de 7,5 libras (5,2
25 kg/cm²) a lo largo de 1,25 horas. Por separación del catali-

1 zador y del disolvente, se obtienen 0,448 g de una espuma
blanca que se disuelve de nuevo en una mezcla 1:1 de etanol
absoluto y éter dietílico y se trata con HCl gaseoso. Por se-
paración del disolvente y tratamiento del residuo con una
5 mezcla 10:1 de acetato de etilo y etanol a ebullición se
obtiene Io en forma de sólido blanco (0,219 g). El análisis
elemental inicial indica que este material se ha coordinado
con un metal en alguna fase. Por lo tanto, se suspende en
acetato de etilo y se convierte de nuevo en la base libre
10 por tratamiento con solución de carbonato sódico al 3 %. Des-
pués la capa orgánica se lava tres veces con agua, se seca
sobre sulfato sódico y se destila. La formación de la sal hi-
drocloruro en etanol absoluto/acetato de etilo en la forma
habitual da lugar al producto Io en forma de sólido blanco
15 (0,188 g). Por recristalización en etanol absoluto se obtie-
ne una muestra analítica, p.f. 274-275°C (desc.)'.

Análisis para $C_{24}H_{29}N_3O_4 \cdot HCl$:

Calculado : C, 62,67; H, 6,57; N, 9,14

Encontrado: C, 62,79; H, 6,46; N, 9,13.

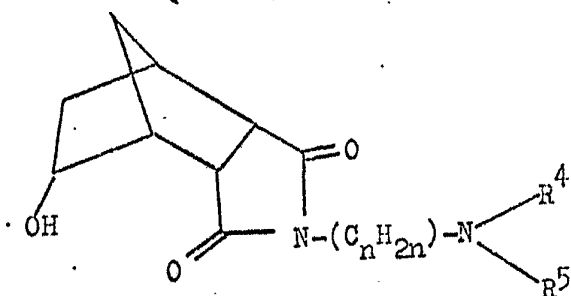
20

25

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

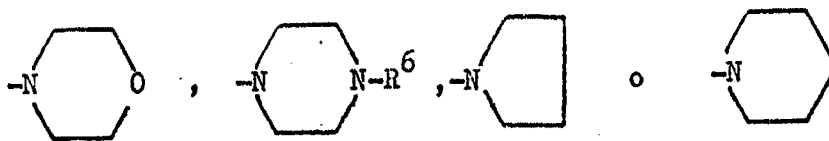
REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de biciclo [2,2,1] heptano de fórmula (III)



(III)

donde n es un número entero de 2 a 4 inclusive, y R⁴ y R⁵ son
iguales o diferentes y cada una representa H, alquilo inferior
o cuando están unidos al átomo de nitrógeno, un radical de fór-
15 mula



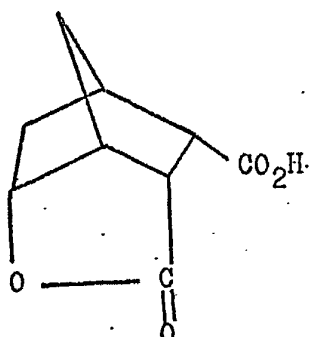
20 donde R⁶ es alquilo inferior;

cuyo procedimiento consiste en las etapas consecutivas de:

25 A) Tratar una suspensión de anhídrido endo-cis-bi-
ciclo [2,2,1] hept-5-endo-2,3-dicarboxílico o de anhídrido exo-
cis-biciclo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dicarboxílico en agua, pero
preferiblemente el isómero endo-cis, con un exceso de ácido
sulfúrico concentrado, a una temperatura comprendida entre 70

1 y 95°C, para producir el compuesto endo-endo de fórmula (II)

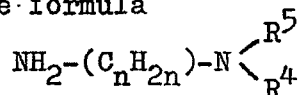
5



(II)

B) Tratar un mol de compuesto II con un mol como
10 mínimo de cloruro de tionilo o de tricloruro de fósforo, a la
temperatura de reflujo, durante 15 minutos por lo menos y sepa-
rar el exceso de cloruro de tionilo o de tricloruro de fósforo
a vacío para producir un residuo oleoso IIa;

C) Tratar el residuo IIa con un mol como mínimo de
15 una amina de fórmula



donde n, R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente, en un disol-
vente orgánico, preferiblemente seleccionado entre el grupo for-
20 mado por benceno, tolueno, xileno y similares, alrededor de la
temperatura de reflujo, durante 30 minutos, como mínimo y se-
parar el disolvente a vacío para producir un residuo oleoso IIb;

D) Tratar el residuo IIb con un mol como mínimo de
hidróxido potásico en una mezcla de un alcohol inferior y agua,
25 con ayuda de calor, durante una hora por lo menos para producir

1 el compuesto de fórmula III y

E) Opcionalmente resolver dicho compuesto de fórmula III en sus isómeros ópticos.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el
5 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BICI-
CLO (2,2,1) HEPTANO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y nueve
10 páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 febrero 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25