

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA el Registro de acuerdo
 Registro de la Propiedad Industrial de los datos que figuran en la pre-
 sente descripción y según el con-
 tenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

10 NOV. 1978

(11) NUMERO	468.874	(10) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	17-4-78	

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES:	(21) NUMERO	(22) FECHA	(23) PAIS
	788.189	18.4.77	EE. UU. De A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 2-(2,2-DIARILALQUIL)-1-AZABICICLO
 [2,2,2] OCTANO.

(71) SOLICITANTE (ES)

G.D. SEARLE & CO.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

P.O.Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE. UU. de A.

(72) INVENTOR (ES)

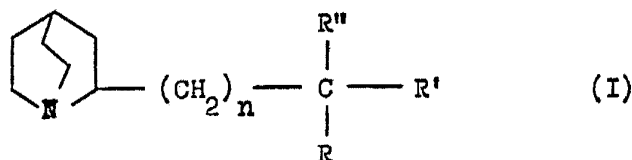
CHUNG HWAI YEN.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar 2-(2,2-diaril-alquil)-1-azabicyclo-[2,2,2]octano y compuestos relacionados, de fórmula general:



5 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en la que R y R' se eligen independientemente entre fenilo, piridilo, halofenilo monosustituído y alquilfenilo monosustituído en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono; R'' se elige entre un radical alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilalquilo en donde la porción cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono y la porción alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono y un radical cicloalquenilo de 4 a 7 átomos de carbono; y n es un entero positivo de 1 a 3.

Los átomos de halógeno abarcados por la fórmula (I) incluyen átomos de fluor, cloro, bromo y yodo.

20 Los radicales alquilo representados en la fórmula (I) vienen ejemplificados por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y sus correspondientes isómeros de cadena ramificada.

Los radicales alquenilo incluidos en la fórmula (I) vienen ejemplificados por butenilo, propenilo, pentenilo, hexenilo y sus correspondientes isómeros de cadena ramificada.

Los radicales cicloalquilo abarcados en la fórmula (I) vienen ejemplificados por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 Los radicales cicloalqueno vienen ejemplificados por ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El punto de unión del sustituyente halo o alquilo en los compuestos de fórmula (I) en donde R y R' pueden ser halofenilo monosustituído o alquilfenilo monosustituído, no constituye un factor crítico. De este modo, el sustituyente
10 se puede encontrar en posición orto, meta o para.

Compuestos preferidos obtenidos mediante el procedimiento de esta invención y que tienen la fórmula (I) en la que R y R' son fenilo, son aquellos en donde R" es un radical alquilo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono y n es 1.
15 Específicamente, se prefieren los compuestos 2-(2,2-difenilpentil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano, 2-(2,2-difenilhexil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano, 2-(2,2-difenilpropil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano, 2-(2,2-difenilheptil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano y 2-(2,2-difenilheptil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano.

20 Compuestos preferidos obtenidos por el procedimiento de la invención, y que tienen la fórmula I en donde R y R' son fenilo, son aquellos en donde R" es un radical alqueno que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y n es 1. Específicamente, se prefieren los compuestos 2-(2,2-difenilpent-4-enil)-
25 1-azabicyclo[2,2,2]octano y 2-(5-metil-2,2-difenilhex-4-enil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano.

Compuestos preferidos obtenidos por el procedimiento de la presente invención, y que tienen la fórmula I en donde R y R' son fenilo, son aquellos en donde R" es un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y n es 1.
30

Específicamente, se prefieren los compuestos maleato de 2-(2-ciclopentil-2,2-difeniletil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano (1:1) y 2-(2-ciclohexil-2,2-difeniletil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano.

Otros compuestos preferidos obtenidos por el procedimiento de esta invención, y que tienen la fórmula I en donde R y R' son fenilo, son aquellos en donde R" es un radical cicloalqueno que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y n es 1. Específicamente, se prefiere el compuesto 2-(2-ciclohexenil-2,2-difeniletil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano.

Equivalentes a las bases orgánicas obtenidas por esta invención son las sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, que se forman por adición de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos a la base libre. Dichas sales se forman con ácidos tales como sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maléico, málico, succínico, tartárico, cinnámico acético, benzóico, glucónico, ascórbico y otros compuestos relacionados.

Los compuestos de esta invención son útiles como consecuencia de sus valiosas propiedades farmacológicas. Por ejemplo, son unos potentes agentes antidiarréicos, tal y como se evidencia por su capacidad para inhibir la motilidad gastrointestinal, tal y como se establece en los siguientes ensayos:

Ensayo cecal del ratón

El método utilizado para este ensayo es una modificación de las técnicas anteriormente descritas por Macht y Barba-Gose, J. Amer. Pharm. Ass., 20, 558 (1931), y Janssen y Jageneau, J. Pharm. Pharmacol., 9, 381 (1957). Los detalles son como sigue:

Un grupo de seis ratones macho Charles River, con un peso de 20-25 g, y que habían permanecido previamente

5 sin tomar alimento alguno durante 24 horas, se pretratan con los compuestos del ensayo administrados oralmente como una solución en agua o suspendidos en 0,5 % de metilcelulosa. Se utiliza un volumen constante de 10 ml/kg. Transcurridos 30 minutos desde la administración de los compuestos de ensayo, se suministra a los animales una sola dosis oral de carbón vegetal consistente en 0,2 ml por ratón de 10% de carbón vegetal suspendido en 1 % de metilcelulosa. Transcurridas 3 horas y media desde la administración de carbón vegetal, se sacrifican los animales y se examina el cecum en relación con la ausencia o presencia de carbón vegetal, según una base de todo o nada.

10 A continuación se calcula la dosis eficaz media (ED_{50}) de cada compuesto, utilizando el método logístico de Berkson (1953).

15 La dosis eficaz media \pm Error standard ($ED_{50} \pm SE$) para los siguientes compuestos representativos de esta invención, en el ensayo cecal en el ratón, es como sigue:

	$ED_{50} \pm S.E.$
	<u>mg/kg, IG</u>
20 Maleato de 2-(2,2-difeniloctil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano	20,67 \pm 12,3
Maleato de 2-(2,2-difenilheptil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano	5,84 \pm 1,94
2-(2,2-difenilhexil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano	8,74 \pm 3,95
25 2-(2,2-difenilpropil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano	43,10 \pm 15,54
2-(5-metil-2,2-difenilhex-4-enil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano	1,45 \pm 0,66
30 2-(2,2-difenil-4-pentenil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano	1,82 \pm 0,45

Difenoxilato • HCl
(standard)

3,12 ± 1,29

Diarrea en la rata inducida con aceite de ricino

Se mantienen sin tomar alimento algunas ratas macho adultas Charles River en jaulas comunitarias durante 24 horas antes del ensayo, con acceso libre a agua. A continuación se administra el compuesto del ensayo intragastricamente (suspendido en 0,5 % de metilcelulosa, 1 hora antes de la administración intragástrica de una dosis de 1 ml de aceite de ricino por rata. Las ratas se observan entonces en relación con la presencia o ausencia de diarrea a intervalos horarios durante 8 horas después de la administración del aceite de ricino. Empleando el método de Berkson (1953), se calcula la dosis eficaz media (ED₅₀) a cada intervalo de 1 hora para el compuesto del ensayo. La dosis eficaz media a las 2 horas después de la administración de aceite de ricino para los siguientes compuestos representativos de la invención en el ensayo de diarrea en la rata inducida con aceite de ricino, es como sigue:

	ED ₅₀ ± S.E. <u>mg/kg. IG</u>
20 Maleato de 2-(2,2-difenilheptil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano	10,18 ± 1,43
2-(2,2-difenilhexil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano	4,57 ± 0,21
25 2-(5-metil-2,2-difenilhex-4-enil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano	1,74 ± 0,53
2-(2,2-difenil-4-pentenil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano	1,13 ± 0,18

Los compuestos de esta invención muestran ventajosamente poca o ninguna actividad analgésica en las dosis de ensayo. La evaluación de esta actividad se efectúa mediante el siguiente ensayo:

5

Ensayo del clip en el rabo

Se aplica un clip especial a la base del rabo del ratón y se mide el tiempo que tarda el animal en volverse para morder dicho clip. La sensibilidad de cada ratón se determina media hora antes de la administración de la droga. En el experimento se incluyen solamente aquellos ratones que intentan morder el clip. A continuación se administra el compuesto de ensayo y se determina la respuesta a la colocación del clip a los 30, 60, 90 y 120 minutos después del tratamiento. Una respuesta se considera positiva en el caso de que el animal tarde más de dos veces el tiempo de pre-droga para morder el clip en cualquiera de estos intervalos de tiempo. Se considera un compuesto de ensayo activo cuando el 50% o más de los animales usados muestran una respuesta positiva.

10

15

Ensayo de la placa caliente con el ratón

20

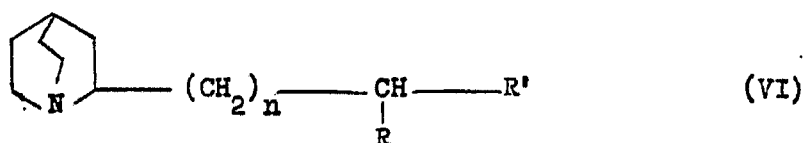
Se coloca un ratón en un cilindro de contención sobre una placa caliente con la temperatura controlada en $55 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción del ratón para lamerse una pata o saltar se mide a los 60, 40 y 20 minutos antes y a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración del compuesto de ensayo. El tiempo de reacción "normal" se mide como la media de los tres tiempos de reacción de pretratamiento. Una respuesta positiva consiste en un tiempo de reacción superior al doble del tiempo normal en cualquiera de los tiempos de post-tratamiento. Se considera activa una dosis del compuesto del ensayo cuando el 50% o más de los animales usados muestran

25

30

una respuesta positiva.

Los compuestos de la presente invención se preparan convenientemente mediante tratamiento de un compuesto de fórmula:



5 en donde R y R' son independientemente elegidos del grupo consistente en fenilo, piridilo, halofenilo monosustituído y alquil fenilo monosustituído en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y n es un entero positivo de 1 a 3, en primer lugar con una base fuerte tal como n-butil-litio o
10 una base fuerte y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (TMEDA) y a continuación con un compuesto de fórmula:

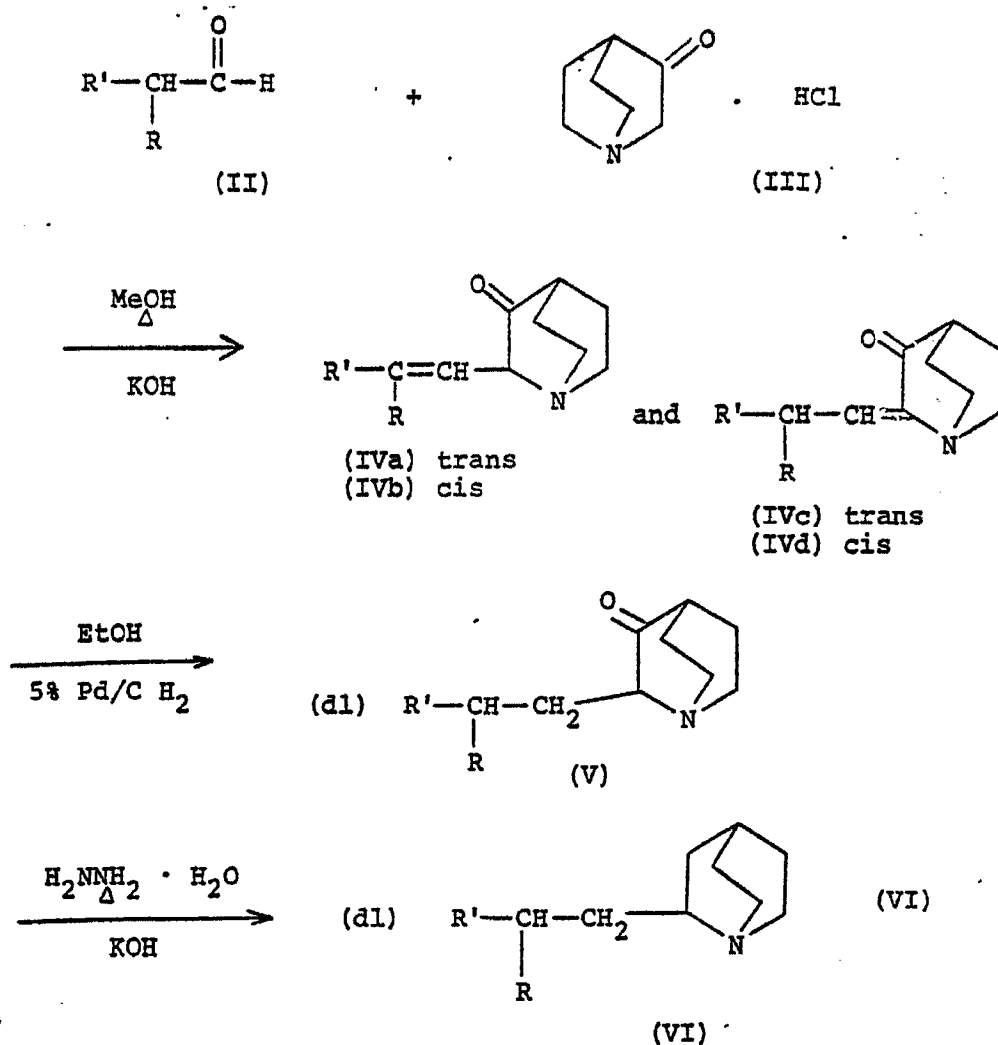


15 en la que R'' se elige entre un radical alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilalquilo en donde la porción cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono y la porción alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y un radical cicloalquenilo de 4 a 7 átomos de carbono, y X es cloro, bromo o yodo. La adición opcional de
20 N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina a la mezcla de reacción, se traduce generalmente en un mejor rendimiento del compuesto deseado.

Los compuestos de partida de fórmula (VI) se preparan según el procedimiento ilustrado en el esquema A en donde

R y R' se definen como anteriormente.

Esquema A



Con fines ilustrativos, la primera etapa del esquema A viene ilustrada por la condensación de difenil-acetaldehído con 1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ona. Esta reacción se efectúa convenientemente en un disolvente inorgánico, siendo el metanol un disolvente particularmente preferido. Esta reacción produce una mezcla de isómeros ilustrados por las fórmulas IVa-IVd, cuya mezcla cuando se somete a hidrogeno-

nación catalítica produce las 2-(2,2-diariletil)-1-azabicyclo-
[2,2,2]octan-3-onas de fórmula (V).

5 El grupo oxo de los compuestos de fórmula (V)
se reduce entonces utilizando un hidrato de hidrazina y una
base según el método de Wolff-Kishner.

10 El esquema A ilustra la preparación de compuestos
de fórmula general I en donde R, R' y R" se definen como ante-
riormente y n es 1. Para los expertos en la materia será evi-
dente que el esquema A solamente serviría para ilustrar la pre-
paración de un compuesto de fórmula I en donde n podría ser
un entero positivo de 2 ó 3, comenzando con el material de par-
tida adecuado al objeto de obtener los compuestos deseados.

15 Los siguientes ejemplos describen detalladamente
la preparación de compuestos según la invención. Para los ex-
pertos en la materia será evidente que podrán practicarse muchas
modificaciones tanto de materiales como de los métodos, sin
por ello desviarse de la finalidad e intención de esta descrip-
ción. En todos los ejemplos indicados a continuación, las tem-
peraturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades
20 relativas en partes en peso, a menos que se diga que se trata
de partes en volumen. La relación entre partes en peso y partes
en volumen es la misma que existe entre gramos y ml.

EJEMPLO 1

25 En 600 partes en volumen de metanol se suspenden
64,8 partes de hidrocloreuro de 1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ona
y 100 partes de difenilacetaldehído y se calienta a ebullición
para formar una solución. A continuación se añaden con agitación
40 partes de hidróxido potásico en 200 partes en volumen de
metanol caliente. La solución caliente se filtra y el sólido
30 recogido se enjuaga con 100 partes en volumen de metanol. El

filtrado se diluye con 1.000 partes en volúmen de tolueno. Esta mezcla se destila hasta que se recogen 1.660 partes en volúmen de destilado y hasta que se alcanza una temperatura de cabeza de 100°C. El residuo del calderín se diluye entonces
5 con 500 partes en volúmen de xileno, se calienta a reflujo bajo un colector Dean-Stark durante 40 minutos, se enfría a temperatura ambiente y la goma de color marrón se separa por filtración. El filtrado se decanta del precipitado gomoso que se forma durante el reposo, se lava con agua y se seca sobre sulfato
10 sódico anhidro. La separación del disolvente bajo presión reducida proporciona un residuo oleoso que se disuelve en 180 partes en volúmen de éter etílico. El recipiente que contiene la solución se raspa entonces para inducir la cristalización. Los cristales resultantes se filtran, se lavan con éter etílico
15 y se secan al aire para dar una primera cosecha que funde a 141-149°C. La reducción del volúmen del licor madre a 100 partes en volúmen, la dilución del licor con 15 partes en volúmen de n-pentano y el enfriamiento del licor, proporciona una segunda cosecha de cristales que funden a unos 110-111°C. Ambas
20 cosechas de cristales son mezclas que contienen diversas cantidades de los dos isómeros (cis y trans) de 2-(2,2-difeniletilidenil)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ona y 2-(2,2-difenilet-enil)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ona.

EJEMPLO 2

25 Se disuelven 25,7 partes de una mezcla de los isómeros (cis y trans) de 2-(2,2-difeniletilidenil)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ona, y 2-(2,2-difenilet-enil)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ona en 1.000 partes en volúmen de etanol. A continuación se añaden 5 partes de 5 % de paladio sobre carbón y la mezcla
30 se hidrogena utilizando un hidrogenador Parr de baja presión,

a temperatura ambiente y a una presión de 4,2-2,1 kg/cm² durante 4 horas. Terminada la hidrogenación, se elimina el catalizador por filtración. La solución se separa entonces en vacío para dar un sólido. El sólido se disuelve en 500 partes en volumen de éter etílico caliente. La solución se filtra y se concentra luego en un baño de vapor de agua hasta un volumen de 150 partes en volumen aproximadamente. La solución concentrada se enfría en un baño de hielo para proporcionar un precipitado que se filtra del disolvente, se lava con éter etílico frío y se seca in vacuo para proporcionar un sólido blanco. Este sólido se recrystaliza en éter etílico para proporcionar 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo-[2,2,2]octan-3-ona que funde a unos 103-107°C.

EJEMPLO 3

Se refluye conjuntamente, con agitación, bajo nitrógeno, durante 2,75 horas, 9,3 partes de 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo-[2,2,2]octan-3-ona, 1,3 partes de hidróxido potásico, 3,6 partes en volumen de una solución al 85% de hidrazina en agua y 59 partes de dietilenglicol. Se interrumpe entonces la agitación y calentamiento y la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche. La mezcla se calienta entonces hasta destilación bajo nitrógeno, hasta alcanzar una temperatura de cabeza de 235°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se distribuye entre 900 partes en volumen de solución de cloruro sódico al 5% y 2 porciones de 600 partes en volumen de éter etílico. Los extractos etéreos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se separan in vacuo para dar un aceite residual que solidifica tras el reposo. Este sólido se disuelve en 300 partes en volumen de n-pentano caliente. La solución se concentra entonces en

el baño de vapor de agua a 45 partes en volumen y se enfría a temperatura ambiente, para dar un precipitado sólido que se filtra, se lava con n-pentano y se seca in vacuo para dar un sólido blanco consistente en 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicciclo-
5 $\sqrt{2,2,2}$ octano, que funde a unos 87,5-89°C.

El sólido blanco se disuelve en 100 partes en volumen de éter etílico seco y se trata con un exceso de una solución de cloruro de hidrógeno en isopropanol. La goma precipitada solidifica y se filtra y lava con éter etílico. La recristalización en una mezcla de etanol y éter etílico proporciona
10 el hidrocioruro de 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicciclo $\sqrt{2,2,2}$ octano, que funde a unos 218-221°C aproximadamente.

EJEMPLO 4

A una solución de 2,91 partes de 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicciclo $\sqrt{2,2,2}$ octano en 40 partes en volumen de ciclohexano, se añaden, bajo una atmósfera de nitrógeno, 5,1 partes en volumen de una solución 2,17 M de butil-litio en hexano y 1,15 partes de TMEDA (N,N,N',N'-tetrametiletílen-diamina). Esta solución se agita entonces a reflujo durante
15 1,25 horas. La mezcla resultante, de color rojo ladrillo, se enfría en un baño de hielo. A continuación se añaden 2,01 partes de yoduro de n-butilo y la solución se agita sin enfriamiento durante 18 horas. Se obtiene una mezcla amarilla que contiene un sólido. La mezcla se lava luego con cinco porciones de agua y se extracta con ácido clorhídrico diluido. Esta
20 extracción se traduce en la formación de tres fases: agua, aceite y ciclohexano. La fase de ciclohexano se sifona. La fase acuosa y la fase oleosa se combinan, se lavan con ciclohexano, se tratan con hidróxido sódico acuoso en exceso y se extractan
25 con éter etílico. El extracto etéreo se seca sobre sulfato só-
30

dico anhidro y a continuación se separa in vacuo para dar un aceite de color marrón. Este aceite marrón se cromatografía utilizando gel de sílice neutra como adsorbente de la columna y una mezcla disolvente de benceno-etanol-hidróxido amónico concentrado (97:3:1/4) como eluyente. Las fracciones deseadas se combinan y se separan in vacuo para dar un aceite. Este aceite se recibe en éter etílico y se extracta con ácido clorhídrico diluido. La basificación del extracto ácido con hidróxido sódico acuoso libera un aceite.

10 Este aceite se extracta entonces con éter etílico. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico y se separa entonces in vacuo para dar un aceite. El aceite se recibe en n-pentano; esta solución se filtra para separar cualquier traza de material sin disolver. La evaporación del filtrado deja un

15 aceite que solidifica tras el reposo. El sólido se seca in vacuo para dar un sólido blanco consistente en 2-(2,2-difenilhexil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano. Este compuesto funde a 68-72°C aproximadamente.

EJEMPLO 5

20 A una solución de 2,91 partes de 2-(2,2-difenil-etil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano en 40 partes en volumen de ciclohexano, se añaden, bajo una atmósfera de nitrógeno, 4,6 partes en volumen de una solución 2,5 M de butil-litio en hexano y 1,5 partes en volumen de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina.

25 La mezcla se calienta a reflujo, con agitación, durante 1 2/3 horas y a continuación se enfría a temperatura ambiente. Se añaden luego 1,45 partes de 3-bromopropeno durante un periodo de 5 segundos. La agitación se continua durante 6 minutos aproximadamente, en cuyo tiempo la temperatura interna alcanza un

30 máximo de 43°C para disminuir a continuación. La mezcla amarilla

resultante se lava con 7 porciones de agua y se extracta entonces con ácido clorhídrico diluido. El extracto acuoso ácido se lava con éter etílico y se basifica entonces con hidróxido sódico acuoso, para liberar un aceite. Este aceite se extracta con éter etílico. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa in vacuo para dar un aceite de color marrón claro. Este aceite se cristaliza en metanol y agua para proporcionar un sólido blanco consistente en 2-(2,2-difenil-4-pentenil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano, que funde a unos 95,5-98°C.

EJEMPLO 6

Se disuelven 0,50 partes de 2-(2,2-difenil-4-pentenil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano en 50 partes en volúmen de etanol. Esta solución se añade entonces a una botella de hidrogenación Parr que contiene 0,05 partes de 5% de paladio sobre carbón. La mezcla se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica utilizando una bureta de 50 ml para medir la absorción de hidrógeno. Terminada la hidrogenación, se retira el catalizador por filtración. La solución se separa in vacuo para proporcionar una goma. La cristalización de esta goma en metanol/agua proporciona un sólido blanco que se seca in vacuo a 60°C, durante 4 horas, para dar 2-(2,2-difenilpentil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano. Este compuesto funde a unos 115-117°C. El compuesto se disuelve entonces en éter etílico y la solución etérea resultante se trata con solución de HCl/isoPrOH. El sólido precipitado se filtra, se lava con éter etílico y se seca in vacuo para dar hidrocloreuro de 2-(2,2-difenilpentil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano que funde a unos 222,5 - 225,5°C.

EJEMPLO 7

A una solución de 1,46 partes de 2-(2,2-difenil-
etil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano en 20 partes en volúmen de
ciclohexano, se añade, bajo una atmósfera de nitrógeno, 2,4
5 partes en volúmen de una solución 2,5 M de butil-litio. La
mezcla se calienta con agitación a la temperatura de reflujo
durante 1 hora. Después de enfriar esta mezcla a 0°C, se añaden
0,58 partes de yodometano. La mezcla de reacción se agita
entonces a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla
10 amarilla resultante que contiene un sólido blanco y una goma,
se diluye con 100 partes en volúmen de éter etílico y se lava
luego con agua. La capa de ciclohexano-éter etílico, exclu-
yendo la goma, se extracta con ácido clorhídrico diluido. El
extracto acuoso ácido se basifica con hidróxido sódico acuoso,
15 para liberar un aceite. Esta mezcla se extracta entonces con
éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro
y se separa in vacuo para dar un aceite que consiste en
2-(2,2-difenilpropil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano en bruto. Este
aceite se disuelve luego en éter etílico. El tratamiento de
20 esta solución etérea con una solución de HCl/isoPROH, se tra-
duce en la precipitación de una goma. Esta goma se enjuaga
con éter etílico y se disuelve luego en acetona. El volúmen
de la solución acetónica se concentra y se enfría entonces
para inducir la cristalización. Los cristales resultantes se
25 filtran, se lavan con acetona y se secan in vacuo para dar hi-
drocloruro de 2-(2,2-difenilpropil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano
que funde a unos 261-264°C.

EJEMPLO 8

30 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4,
se hacen reaccionar 2,91 partes de 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabi-

ciclo[2,2,2]octano en 40 partes en volúmen de ciclohexano y 5,1 partes en volúmen de una solución 2,17 M de butil-litio en hexano, con 1,5 partes de TMEDA y 1,81 partes de bromuro de n-hexilo, para proporcionar 2-(2,2-difeniloctil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano. Este compuesto se trata entonces con 0,730 partes de ácido maléico para dar el maleato de 2-(2,2-difeniloctil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano, que funde a unos 180-181°C.

EJEMPLO 9

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, se hacen reaccionar 2,91 partes de 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo[2,2,2]octano en 40 partes en volúmen de ciclohexano y 5,1 partes en volúmen de una solución 2,17 M de butil-litio en hexano, con 1,5 partes en volúmen de TMEDA y 1,65 partes de 15 1-bromopentano, para proporcionar 2-(2,2-difenilheptil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano. Este compuesto se trata entonces con 0,570 partes de ácido maléico para dar maleato de 2-(2,2-difenilheptil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano, que funde a unos 177-178,5°C.

EJEMPLO 10

20 En 30 partes en volúmen de ciclohexano seco, se disuelven 2,04 partes de 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo[2,2,2]octano y 3,6 partes en volúmen de una solución 2,17 M de butil-litio en hexano. Esta solución se refluye con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y 3/4 y a continuación se enfría en un baño de hielo. A esta mezcla fría se añade, con agitación, 1,16 partes de 1-bromo-3-metil-2-butenó. El baño de enfriamiento se retira y la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante de color amarillo, que contiene un sólido, se lava con 25 agua y se extracta entonces con ácido clorhídrico diluído. El 30

extracto acuoso ácido se basifica con hidróxido sódico acuoso, para liberar un aceite. Este aceite se extracta entonces con éter etílico. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa in vacuo para dar una goma. Esta goma se
5 cromatografía entonces utilizando gel de sílice neutro como adsorbente de la columna y una mezcla disolvente de benceno-etanol-hidróxido amónico concentrado (98:2:1/2) como eluyente. Las fracciones deseadas de la cromatografía se combinan y separan in vacuo para dejar un residuo. Este residuo se disuelve
10 en n-pentano. La solución se lava entonces con carbonato potásico diluido, se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar un aceite consistente en 2-(5-metil-2,2-difenilhex-4-enil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano. Este compuesto se hace reaccionar entonces con cloruro de hidrógeno en dioxano para dar hidroclo-
15 ruro de 2-(5-metil-2,2-difenilhex-4-enil)-1-azabicyclo[2,2,2]-octano. El producto en bruto funde a 118-130°C aproximadamente.

EJEMPLO 11

A una solución de 2,91 partes de 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo[2,2,2]octano en 40 partes en volumen de ciclohexano, se añaden bajo una atmósfera de nitrógeno 5,1 partes en
20 volumen de una solución 2,17 M de butil-litio en hexano y 1,15 partes de TMEDA. Esta solución se agita entonces a reflujo durante 1 hora. La mezcla resultante de color rojo ladrillo se enfría en un baño de agua helada. A continuación, se añaden
25 1,64 partes de bromociclopentano y la solución se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Esta mezcla se lava con 7 porciones de agua y se extracta con ácido clorhídrico diluido. El extracto ácido que contiene una pequeña cantidad de sólido, se basifica con hidróxido sódico acuoso, formándose una goma.
30 Esta goma se extracta con éter etílico. El extracto etéreo se

seca sobre sulfato sódico y se separa entonces in vacuo para dar una goma. La goma se cromatografía luego utilizando gel de sílice neutro como absorbente de columna y una mezcla disolvente de benceno-etanol-hidróxido amónico (96:4:1/4) como eluyente. Las fracciones deseadas de la cromatografía se combinan y separan in vacuo para dejar un aceite. Este aceite se disuelve en éter etílico. El extracto etéreo se extrae luego con ácido clorhídrico diluido. El extracto ácido que contiene un sólido fino, se basifica con hidróxido sódico acuoso y se extrae con éter etílico. El extracto etéreo se lava con cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se separa in vacuo para dar una goma consistente en 2-(2-ciclopentil-2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo[2,2,2]octano. En 5 partes de metanol se disuelven 1,40 partes de esta goma y 0,460 partes de ácido maléico. La dilución de esta solución con 10 partes de éter y la formación de núcleos de cristalización, se traduce en la formación de cristales. Estos cristales se recristalizan luego en acetato de etilo para dar maleato de 2-(2-ciclopentil-2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo[2,2,2]octano (1:1). Este compuesto funde a unos 196-198°C.

EJEMPLO 12

A una solución de 2,91 partes de 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo[2,2,2]octano en 40 partes en volumen de hexano, se añaden bajo una atmósfera de nitrógeno 5,1 partes en volumen de una solución 2,17 M de butil-litio en hexano y 1,15 partes de TMEDA. Esta solución se agita luego a reflujo, bajo nitrógeno, durante 1 hora. La solución resultante de color rojo fuerte se enfría a temperatura ambiente y se coloca luego en un baño de agua helada, formándose un precipitado gomoso de color rojo. A esta mezcla se añaden 1,93 partes de

3-bromociclohexeno. La mezcla se agita durante 25 minutos en un baño de enfriamiento. Después del periodo de 25 minutos, se retira el baño de enfriamiento y la mezcla se deja en agitación durante 10 minutos más. La mezcla se lava con cinco porciones de agua y se extracta luego con ácido clorhídrico diluido, formándose una emulsión; esta emulsión se basifica con hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se separa in vacuo para dar una goma. Esta goma se recibe en éter. Los extractos etéreos se extractan con ácido clorhídrico diluido. Los extractos ácidos se basifican luego con hidróxido sódico acuoso, para formar un aceite. Este aceite se extracta con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se separan in vacuo para dar una goma que contiene 2- $\sqrt{2}$ -(2-ciclohexenil)-2,2-difeniletíl-1-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ octano.

EJEMPLO 13

La repetición sustancial del procedimiento detallado en el ejemplo 11, usando una cantidad equivalente de bromuro de ciclohexilo en lugar del bromociclopentano del ejemplo 11, proporciona 2-(2-ciclohexil-2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ octano. El tratamiento de este material con ácido maléico, siguiendo de nuevo el procedimiento del ejemplo 11, proporciona maleato de 2-(2-ciclohexil-2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ octano (1:1), que funde a unos 134,5-136°C.

EJEMPLO 14

La repetición del procedimiento descrito en los ejemplos 1, 2 y 3 empleando una cantidad equivalente de bis(4-clorofenil)acetaldehído $\sqrt{\text{preparado según el procedimiento detallado en J. Med. Chem., 11 (2) 380-382 (1968)}}$ en lugar

del difenilacetaldehido, proporciona 2- $\sqrt{2}$,2-bis(4-clorofenil)-etil- $\sqrt{2}$,2,2-octano.

EJEMPLO 15

5 La sustitución de una cantidad equivalente de 2- $\sqrt{2}$,2-bis(4-clorofenil)etil- $\sqrt{2}$,2,2-octano en el procedimiento del ejemplo 4, proporciona 2- $\sqrt{2}$,2-bis(4-clorofenil)hexil- $\sqrt{2}$,2,2-octano.

10 El empleo de una cantidad equivalente de 2- $\sqrt{2}$,2-bis(4-clorofenil)etil- $\sqrt{2}$,2,2-octano en el procedimiento del ejemplo 5, proporciona 2- $\sqrt{2}$,2-bis(4-clorofenil)-4-pentenil- $\sqrt{2}$,2,2-octano.

EJEMPLO 16

15 La repetición de los procedimientos de los ejemplos 1, 2 y 3 empleando una cantidad equivalente de bis(4-metilfenil)acetaldehido [preparado según el procedimiento descrito en U.S.S.R. 173.783, CA64:2005a] en lugar del difenilacetaldehido, proporciona 2- $\sqrt{2}$,2-bis(4-metilfenil)etil- $\sqrt{2}$,2,2-octano.

EJEMPLO 17

20 El empleo de una cantidad equivalente de 2- $\sqrt{2}$,2-bis(4-metilfenil)etil- $\sqrt{2}$,2,2-octano en lugar de 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo $\sqrt{2}$,2,2-octano del ejemplo 11 y la repetición del procedimiento descrito en dicho ejemplo 11, proporciona 2- $\sqrt{2}$ -ciclopentil-2,2-bis(4-metilfenil)etil- $\sqrt{2}$,2,2-octano.

EJEMPLO 18

30 A una solución de 1,6 partes de 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo $\sqrt{2}$,2,2-octano en 20 partes en volumen de ciclohexano se añaden, bajo una atmósfera de nitrógeno, 2,8 partes en volumen de una solución 2,17 M de butil-litio en he-

xano y 0,83 partes en volúmen de N,N,N',N'-tetrametiletilden-
diamina. El calentamiento de esta mezcla a reflujo, con agi-
tación, durante 1 hora, bajo una atmósfera de nitrógeno, se
traduce en la formación de una solución de color rojo fuerte.
5 El enfriamiento de esta solución en un baño de hielo se tradu-
ce en la formación de un sólido. A esta mezcla se añade, gota
a gota, bromuro de ciclopropilmetilo. La mezcla resultante se
agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se di-
luye luego con 30 partes en volúmen de ciclohexano, se lava con
10 7 porciones de agua y se seca sobre sulfato sódico. La solu-
ción se separa luego in vacuo para dar un aceite de color ca-
nela. Este aceite se cromatografía utilizando gel de sílice
neutro como absorbente de columna y una mezcla disolvente de
benceno-etanol-hidróxido amónico (96:4:1/4) como eluyente.
15 Las fracciones deseadas se combinan y separan in vacuo para
dar un sólido blanco. Este sólido se disuelve luego en éter
etílico y se trata con un exceso de 7N HCl/isoPROH, para
causar la formación de un precipitado gomoso. La mezcla se se-
para in vacuo para dar una mezcla de sólido y goma. Esta mezcla
20 se tritura entonces con 10 partes de éter hasta que solidifica
la totalidad de la goma. El sólido resultante se filtra, se
lava con éter y se seca al aire. El sólido se recristaliza
luego en acetato de etilo para dar hidrocioruro de 2-(3-ci-
clopropil-2,2-difenilpropil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano, que
25 funde a unos 224-226°C.

EJEMPLO 19

El empleo de una cantidad equivalente de bromuro
de n-propilo en lugar del yoduro de n-butilo usado en el ejem-
plo 4, proporciona, mediante el procedimiento allí descrito,
30 2-(2,2-difenilpentil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano, que es idénti-

co al compuesto obtenido en el ejemplo 6.

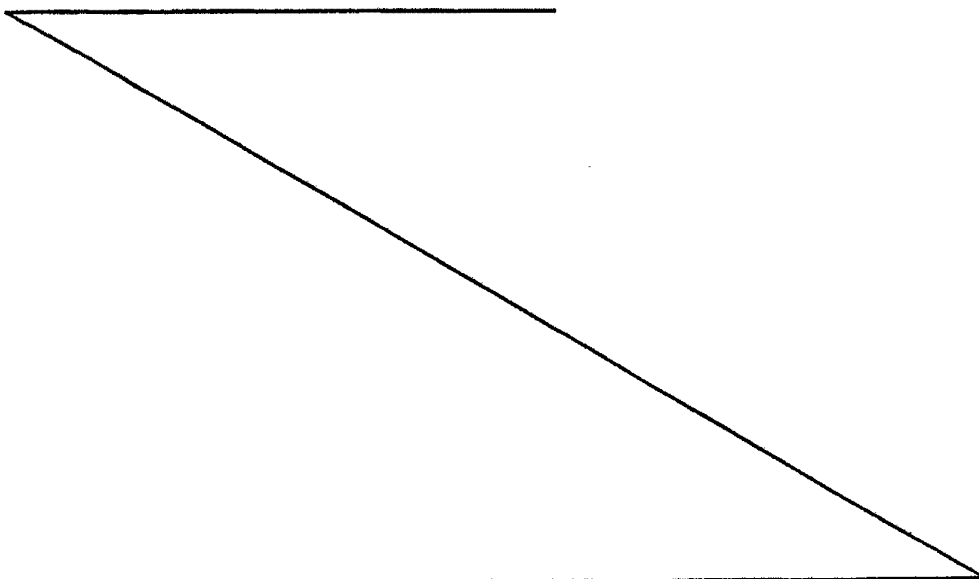
EJEMPLO 20

5 El empleo de una cantidad equivalente de bromuro de isopropilo en lugar de yodometano usado en el ejemplo 7 proporciona, por el procedimiento allí descrito, 2-(3-metil-2,2-difenilbutil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano en bruto e hidrocioruro de 2-(3-metil-2,2-difenilbutil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano.

EJEMPLO 21

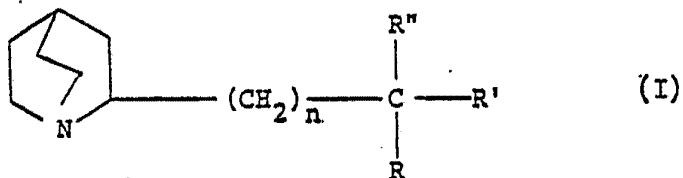
10 El empleo de una cantidad equivalente de bromuro de etilo en lugar de yodometano usado en el ejemplo 7 proporciona, por el procedimiento descrito en dicho ejemplo, 2-(2,2-difenilbutil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano en bruto e hidrocioruro de 2-(2,2-difenilbutil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano.

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

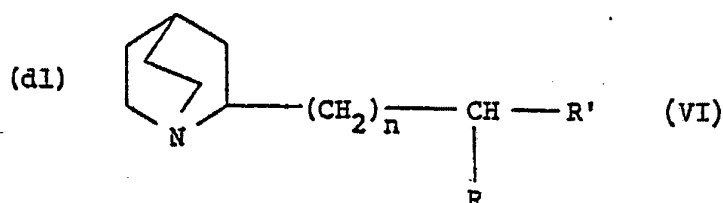


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de 2-(2,2-diarilalquil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano, de fórmula general:



5 en la que R y R' se eligen independientemente entre fenilo, piridilo, halofenilo monosustituido y alquilfenilo monosustituido, en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono; R'' se elige entre un radical alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, un radical
 10 cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilalquilo en donde la porción cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono y la porción alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y un radical cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono; y n es un entero positivo de 1 a 3; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que R, R' y n se definen como anteriormente, en primer lugar con una base fuerte, opcionalmente en presencia de N, N, N', N'-tetrametiletildiamina, y a continuación con un compuesto
 20 de fórmula:



en donde R'' se define como anteriormente y X es cloro, bromo o yodo; y recuperar el compuesto de fórmula (I) bien como tal o bien como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
 25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 2-(2,2-difeniletíl)-1-azabicyclo[2,2,2]octano, en primer lugar con n-butil-litio y N,N, N', N'-tetrametiletildiamina y a continuación con un
5 compuesto elegido entre bromuro de n-hexilo; 1-bromopentano, yoduro de n-butilo, yodometano, bromuro de n-propilo, 3-bromopropeno, 1-bromo-3-metil-2-buteno, bromociclopentano, bromuro de ciclohexilo, bromuro de ciclopropilmetilo, 3-bromociclohexeno,
10 bromuro de isopropilo y bromuro de etilo; y recuperar el compuesto así obtenido como tal o como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

3.- Procedimiento para preparar derivados de 2-(2,2-diarilalquil)-1-azabicyclo[2,2,2]octano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 MAYO 1978

G.D: SEARLE & CO.

J. M. GÓMEZ OLIVERA / FOMBO
p. p. Firmado: J. Gómez Olaz.