

No 418.541

Inventor:

C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

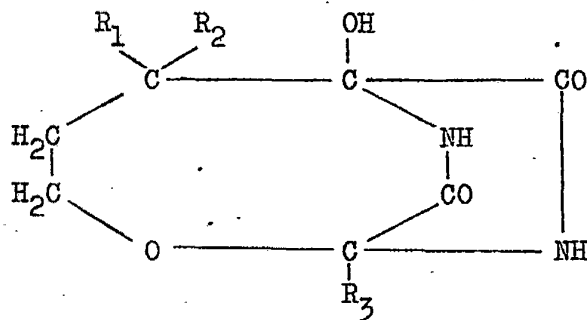
RESIDENCIA: No. 3, 4-chome, Dosho-machi, Higashi-ku,
OSAKA, Japón.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
8,10-DIAZA-6-HIDROXI-5-METIL-1-(2'-METIL-
1,2,3'-TRIHIDROXIPROPIL)-2-OXA-BICICLO
[4,2,2] DECAN-7,9-DIONA.

Prioridad: Patente japonesa n.º 90675/1972 del 8.9.72

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados
de diaza-oxa-biciclododecano que son activos contra micro-
organismos o útiles como producto intermedio para preparar
un compuesto farmacéutico con una actividad anti-microbio-
5 lógica, y a la producción de los mismos.

Por consiguiente, la presente invención pro-
porciona, como compuestos nuevos, derivados de diaza-oxa-
biciclododecano de fórmula:



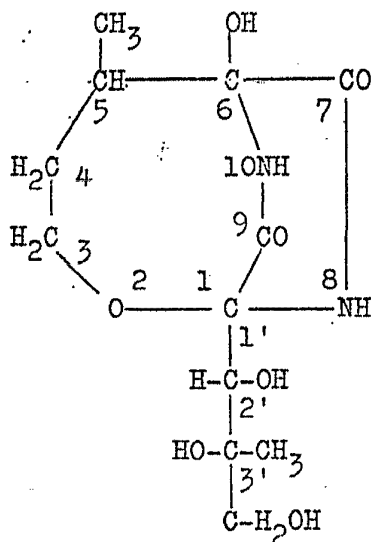
15 donde R₁ y R₂ se enlazan entre sí para formar metileno o
R₁ es hidrógeno y R₂ es metilo; y R₃ es formilo, hidroxime-
tilo, $-\text{CH}(\text{OH})-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\text{C}}(\text{OH})\text{CH}_3$ ó $-\text{CH}(\text{OH})\text{OR}_4$ donde R₄ es hidrógeno
ó un grupo alquilo inferior.

20 En la definición anterior, el ejemplo adecua-
do de un grupo alquilo inferior puede ser un grupo alquilo
inferior de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo,
etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo,
pentilo, hexilo, ciclohexilo o similares.

25 Como se ha mencionado anteriormente en la
fórmula general, los compuestos incluidos en la presente
invención pueden dividirse específicamente en cuatro tipos
de compuestos, según se indica a continuación:

(A) dihidrobiciclomicina

1



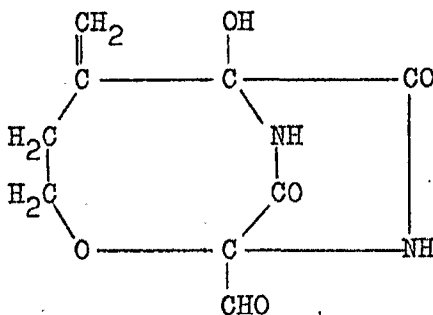
5

10

8,10-diaza-6-hidroxi-5-metil-1-(2'-metil-1',2',3'-trihidroxi propil)-2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona.

(B) 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona

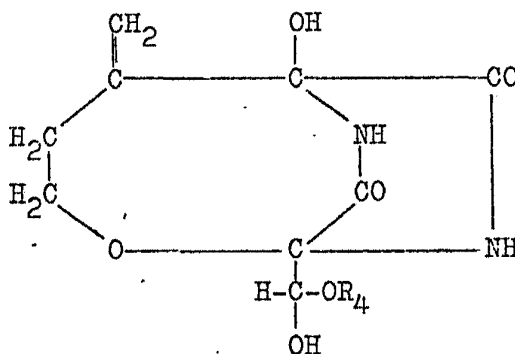
15



20

(C) Acetales de 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona

25



30

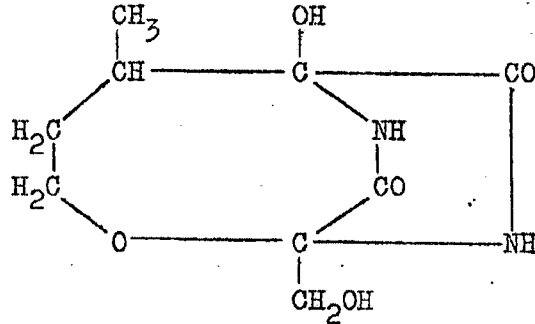
1

donde R₄ es hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

(D) 8,10-diaza-1-hidrometil-6-hidroxi-5-metil-2-oxa-biciclo-

[4,2,2]decan-7,9-diona

5



10

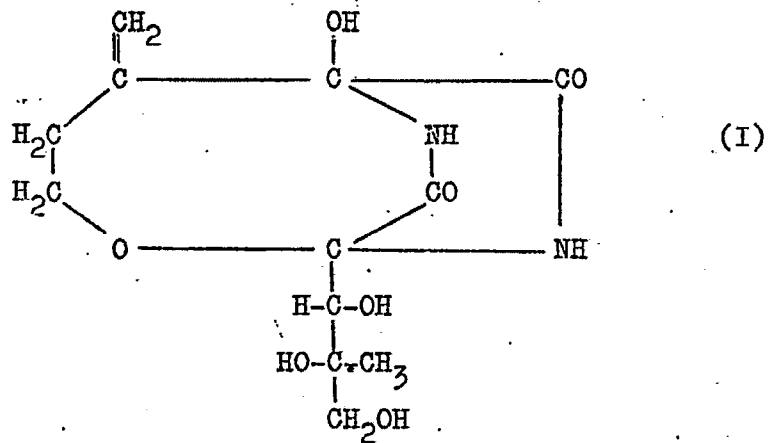
Los cuatro tipos de compuestos anteriormente mencionados pueden prepararse según los métodos explicados a continuación, respectivamente.

Dihidrobiciclicomicina

15

La dihidrobiciclicomicina se prepara reduciendo biciclicomicina y el procedimiento se representa en el siguiente esquema:

20



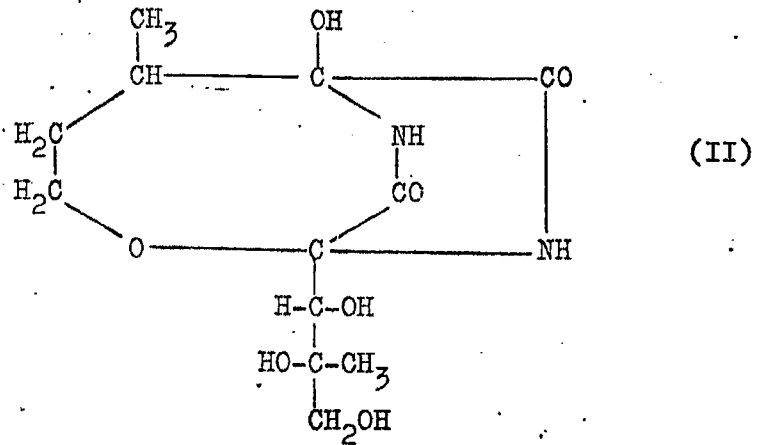
25

(Biciclicomicina)



Reducción

30



(Dihidrobiciclomicina)

10 La bicyclomicina (I) que se ha de usar como un compuesto de partida en esta reacción se conoce como sustancia WS-4545 por la publicación de la solicitud de patente alemana 2150593 y se puede preparar por un método descrito en dicha publicación.

15 En esta reacción, la reducción se lleva a cabo por un método convencional, por ejemplo, mediante reducción catalítica, reducción con un metal y un ácido [por ejemplo, un metal como hierro, estaño, o cinc, y un ácido tal como un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similares) o un ácido orgánico (ácido acético o similares)]; una aleación, un metal, o su sal y agua, solución alcalina o alcohol [por ejemplo, una aleación, un metal, o su sal como amalgama de sodio, amalgama de aluminio, cinc, hierro, o sales ferrosas y agua, solución alcalina o alcohol como metanol, etanol, propanol, o butanol]; una fenilhidrazina o hidrazina; cloruro de titanio y ácido clorhídrico, o reducción electrolítica.

25 Como ejemplos adecuados de catalizadores en el método de reducción catalítica arriba mencionado, pueden existir, por ejemplo, catalizador de platino como lámina de

30

1 platino, platino esponjoso, negro de platino, coloide de
platino, óxido de platino, o alambre de platino; cataliza-
dor de paladio, tal como esponjoso de paladio; negro de pa-
ladio, óxido de paladio, paladio en carbón vegetal, o coloide
5 de de paladio; un catalizador metalico de grupo platino
como iridio, coloide de iridio, óxido de rutenio, coloide
de rodio o rodio en alúmina; catalizador de níquel, tal
como níquel reducido, óxido de níquel o níquel Raney; ca-
talizador de cobalto como cobalto reducido o cobalto Raney;
10 catalizador de hierro, tal como hierro reducido o hierro
Raney; o catalizador de cobre como cobre reducido, cobre
Raney, o cobre Ullmann.

15 La reducción suele llevarse a cabo en un di-
solvente inerte. Las condiciones de reacción, por ejemplo,
el disolvente que se usa y la temperatura de reacción, se
podrían determinar de acuerdo con el método de reducción
utilizado. En general, es preferible emplear un disolvente
tal como agua, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetil-
acetamida, dioxano o similares.

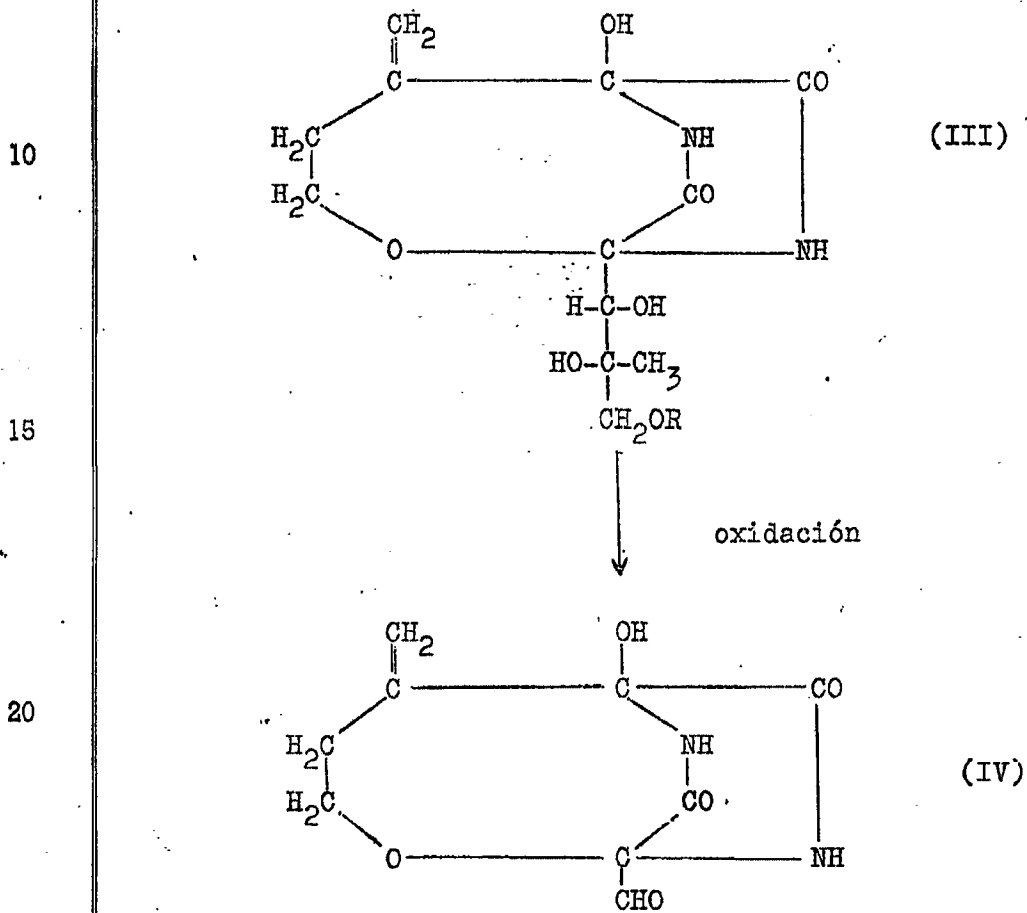
20 El compuesto reducido, o sea, dihidrobiciclomina
cina (II) se puede aislar y purificar mediante un método
convencional.

25 La dihidrobiciclomina (II), obtenida por me-
dio del método de esta invención, es útil como medicina con
actividades anti-microbiológicas contra microorganismos,
tales como *Escherichia coli*, *Salmonella typhosa*, *Shigella*
flexneri, etc., y también es útil como producto intermedio
para la preparación de compuestos con actividades farma-
céuticas contra microorganismos.

30

1 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-biciclo-
2 4,2,2decan-7,9-diona

5 Se prepara la 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-
5-metil-2-oxa-biciclo4,2,2decan-7,9-diona (IV) haciendo
oxidar la biciclomicina (I) o su derivado mono acilo, y el
procedimiento se representa por el siguiente esquema:



25 donde R es hidrógeno o un grupo acilo.

El ejemplo adecuado de un grupo acilo puede ser un grupo alcanoilo de 2 a 20 átomos de carbono, tales como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, 2-etilbutirilo, caprilo, heptanoilo, octanoilo, decanoilo, palmitoilo, o estearoilo, alquenoilo

30

1 de 2 a 20 átomos de carbono, tales como acrilóilo, meta-
acrilóilo, crotonóilo, oleóilo, linoleóilo, o linolenóilo;
arilóilo, tal como benzóilo, toluóilo, xilóilo, o naftóilo;
aralcanóilo, tal como fenilacetilo o fenilpropionilo; aral-
5 quenoíilo como cinamóilo; carbonilo de anillo heterocíclico,
como nicotinoíilo, isonicotinoíilo, 2-furoíilo, 2-tenoíilo,
benzofuroíilo, o benzotenoíilo; carbonilo de hidrocarburo ali-
fático (por ejemplo, alcanóilo o alquenoíilo) sustituido
por dicho anillo heterocíclico o anillo heterocíclico fun-
10 dido con benceno, como 1H (o 2H) tetrazolilacetilo, tenil-
acetilo, furilacetilo, 3-benzotiazolilacetilo, 2-oxo-3-
benzotiazolilacetilo ó 5-cloro-2-oxo-3-benzotiazolinilace-
tíilo.

15 El ester monoacilo de biciclomicina citado
anteriormente que ha de usarse como material de partida de
esta reacción se conoce como un ester monoacilo de la sus-
tancia WS-4545 por la publicación de la solicitud de paten-
te alemana 2150593 y puede prepararse según un método des-
crito en dicha solicitud.

20 La oxidación se realiza por un método conven-
cional, por ejemplo, tratando la biciclomicina (I) o sus
derivados monoacilo con un agente oxidante, tal como ácido
periódico o su sal (es decir, sal sódica, sal pótasica,
etc.), tetraacetato de plomo o similares.

25 El disolvente de la reacción que ha de utili-
zarse se debe determinar de acuerdo con el agente oxidante
utilizado. Por ejemplo, al usarse el ácido periódico o su
sal, la reacción se realiza en un disolvente inerte, tal
como agua, metanol, etanol, o similar. Al usarse tetraaceta-
30 to de plomo, la reacción se realiza, preferiblemente bajo

1 condiciones anhidras, en un disolvente inerte, tal como
ácido acético, benceno, tetrahidrofurano u otra disolvente
orgánico inerte a este reactivo.

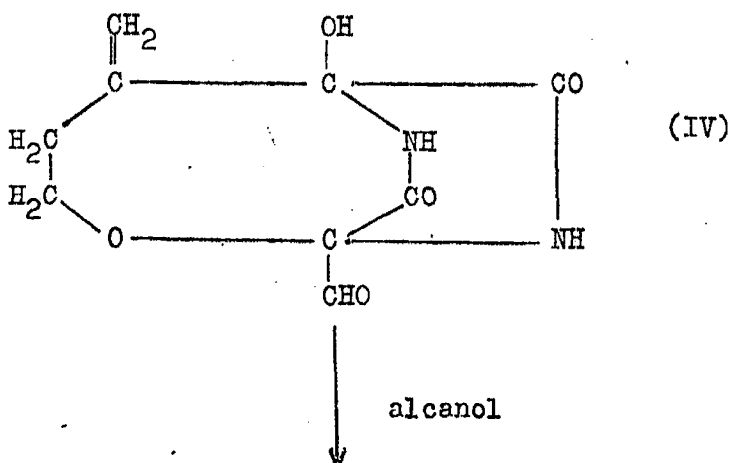
5 La temperatura de reacción no se limita espe-
cialmente y la reacción suele realizarse con enfriamiento,
a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

El compuesto objeto (IV) se aisla y purifica
mediante un método convencional.

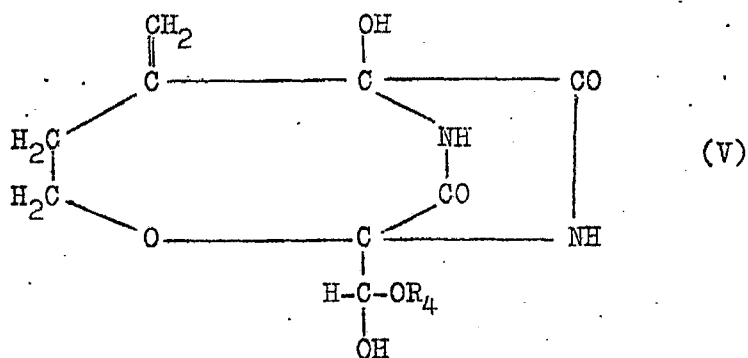
10 La 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-
oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona (IV), obtenida por medio
del método de esta invención, es útil como un producto in-
termedio para la preparación de compuestos que tienen acti-
vidades farmacéuticas contra los microorganismos.

15 Acetales de 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-
5-metilen-2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-
diona

20 Se preparan los acetales de 8,10-diaza-1-
formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-
diona tratando 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-
oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona (IV) con un alcohol y el
procedimiento se representa por el siguiente esquema:



30



donde R_4 es hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

10 El ejemplo adecuado de un alcohol puede ser un alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, butanol o similar.

15 La reacción se lleva a cabo mediante un método convencional, es decir, en un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, butanol, o similar a temperatura ambiente.

El compuesto objeto se aísla y purifica por un método convencional.

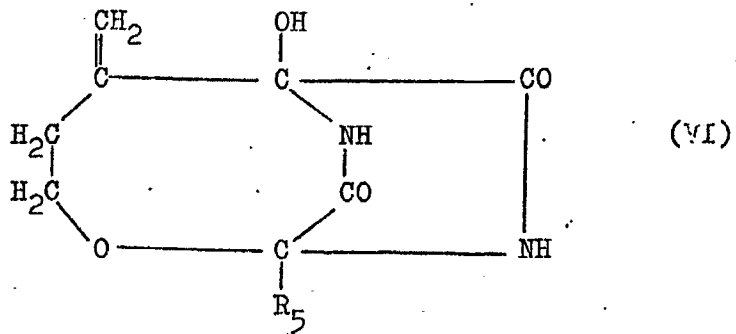
20 De una manera semejante a la arriba mencionado, el hidrato de 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona (V) se prepara también tratando el compuesto (IV) con agua.

25 Los acetales de 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona (V), obtenidos por el método de esta invención, son útiles como un producto intermedio para la preparación de compuestos que tienen actividades farmacéuticas contra los microorganismos.

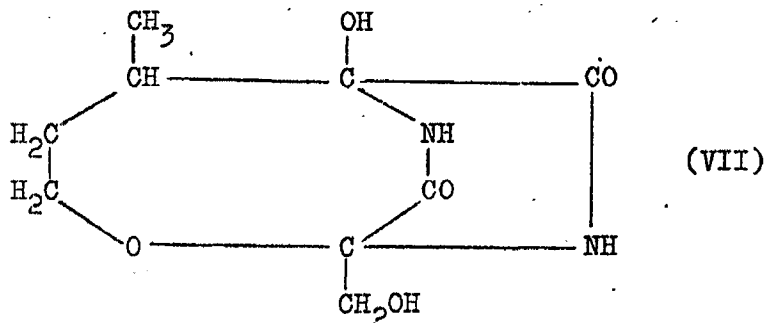
8,10-diaza-1-hidroximetil-6-hidroxi-5-metil-2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona

30 Se prepara la 8,10-diaza-1-hidroximetil-6-hidroxi-5-metil-2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona (VII)

1 reduciendo 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-
biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona (IV) o sus acetales (V), y
5 el procedimiento se representa en el siguiente esquema:



10 reducción



20 donde R_5 es formilo o $-\text{CH}(\text{OR}_4)\text{OH}$ donde R_4 es hidrógeno o un
grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

25 En esta reacción, la reducción se realiza me-
diante un método convencional, por ejemplo, reducción cata-
lítica, reducción con un metal y un ácido [por ejemplo, un
metal como hierro, estaño, o cinc y un ácido, tal como un
ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o
similar) o un ácido orgánico (ácido acético, o similar)];
una aleación, un metal o su sal, y agua, solución alcalina o
alcohol [por ejemplo, una aleación, un metal o su sal, tal
30 como amalgama de sodio, amalgama de aluminio, cinc, hierro o

1 sal ferrosa y agua, solución alcalina ó alcohol, tal como me-
tanol, etanol, propanol, o butanol⁷; cloruro de titanio y
ácido clorhídrico; o reducción electrolítica.

5 Como ejemplos adecuados de catalizadores en
el método de reducción catalítica arriba mencionado, puede
existir por ejemplo, el catalizador de platino, como lámi-
na de platino, platino esponjoso, negro de platino, coloide
de platino, óxido de platino, o alambre de platino; cata-
lizador de paladio como esponjosos de paladio, negro de
10 paladio, óxido de paladio, paladio en carbón vegetal, o
coloide de paladio; un catalizador metálico de grupo plati-
no, como iridio, coloide de iridio, óxido de rutenio, coloi-
de de rodio, o rodio en alúmina; catalizador de níquel,
como níquel reducido, óxido de níquel, o níquel Raney; ca-
15 talizador de cobalto, como cobalto reducido, o cobalto
Raney; catalizador de hierro como hierro reducido o hierro
Raney; catalizador de cobre como cobre reducido, cobre
Raney, o cobre Ullmann.

20 La reducción se suele realizar en un disol-
vente inerte. Las condiciones de reacción, por ejemplo,
el disolvente que ha de utilizarse y la temperatura de re-
acción, se deben determinar de acuerdo con el método de
reducción que se va a utilizar. En general, es preferible
25 emplear un disolvente, tal como agua, metanol, etanol, di-
metilformamida, dimetilacetamida, o dioxano.

El compuesto reducido se puede aislar y puri-
ficar por medio de un método convencional.

30 La 8,10-diaza-1-hidroximetil-6-hidroxi-5-metil-
2-oxa-biciclo^{4,2,2}decan-7,9-diona (VII), obtenida por el
método de esta invención, es útil como un producto inter-

1 medio para la preparación de compuestos que tienen actividades farmacéuticas contra los microorganismos.

La presente invención esta representada por los siguientes ejemplos, pero no se limita a los mismos:

5 EJEMPLO 1

Se disuelven 9,06 g. de biciclomicina en 100 ml de agua y se agita la solución con 0,4 g de Pt_2O en atmósfera de hidrógeno durante una hora a temperatura ambiente.

10 Una vez terminada la reacción, se separa el catalizador mediante filtración y se liofiliza el filtrado. Se recristaliza el residuo a partir de una mezcla de eter de metanol-etilo para dar 6,2 g de dihidrobiciclomicina en forma de prismas incoloros.

15 p.f.: 191-192°C

Análisis para: $C_{12}H_{20}O_7N_2$

Calculado: C 47,36%; H 6,63%; N 9,21%

Encontrado: C 47,21%; H 6,74%; N 8,95%

EJEMPLO 2

20 Se disuelven 3,02 g de biciclomicina en 40 ml de agua y se agregan 5,57 g de ácido periodico a la solución, mientras se agita durante 3 horas a una temperatura de 0°C. Se añade a la solución así tratada para llevar a cabo la neutralización, una resina de cambio de aniones, "Amberlite" IR-45 (Forma OH^-), ("Amberlite" es una marca registrada), se filtra la solución y se lava entonces el filtrado. Se evapora el filtrado a sequedad a vacío para dar 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona en forma de polvo amorfo.

25 El compuesto objeto se comprobó como sigue:

30

1 El metilhemiacetal obtenido mediante tratamiento del compuesto objeto con metanol fue comprobado fisicoquimicamente.

Rendimiento: 0,5 g.

5 p.f.: $>300^{\circ}\text{C}$

Análisis para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2$

Calculado: C 46,55%; H 5,47; N 10,86; CH_2O 12,02

Encontrado: C 46,53%; H 5,56; N 10,63; CH_2O 11,95

Espectro de absorción infrarroja (nujol):

10 ν_{max} : 3400, 3280, 1675 cm^{-1}

Espectro de resonancia nuclear magnética (en solución d_6 -DMSO):

τ (ppm)

15 7,06 (multiplete, 2H)
6,70 (singlete, 3H)
6,30 (multiplete, 2H)
5,32 (doblete, 1H, $J=8,0$ HZ)
4,95 (singlete, 1H)
20 4,63 (singlete, 1H)
3,49 (doblete, 1H, $J=8,0$ HZ)
3,20 (singlete, 1H)
2,00 (singlete, 1H)
1,15 (singlete, 1H)

25 La hidrazona de 2,4-dinitrofenilo de 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-biciclo[4,2,2]-decan-7,9-diona:

Agujas amarillas

p.f.: $230-231^{\circ}\text{C}$ (desc.)

30

1 EJEMPLO 3

Se disuelven 3,4 g. de monoacetato de biciclo-
micina en 50 ml. de agua y se añaden 2,75 g. de ácido perio-
dico a la solución.

5 Se obtiene mediante sustancialmente los mis-
mos procedimientos descritos en el Ejemplo 2 el metilhemi-
acetal de 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-
biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona. El espectro infrarrojo de
este compuesto objeto es idéntico al del metilhemiacetal
10 obtenido en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 4

Se disuelven 0,3 g. de metilhemiacetal de
8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-biciclo-
[4,2,2]decan-7,9-diona en 20 ml. de metanol y se agita la
15 solución con 0,05 g. de Pt₂O en atmósfera de hidrógeno a
temperatura ambiente durante 7,5 horas. Se recristaliza el
producto crudo obtenido a partir de un etanol para dar 0,2
g. de 8,10-diaza-1-hidroximetil-6-hidroxi-5-metil-2-oxa-
biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona en forma de cristales inco-
20 loros.

p.f.: 198-199°C (desc.)

Espectro de masa: M⁺ 230,09 (C₉H₁₄O₅N₂)

Espectro infrarrojo (nujol)

ν_{\max} : 3400, 3220, 3110, 1695 cm⁻¹

25 Espectro de resonancia nuclear magnética (en D₂O)

τ (ppm)

8,95 (doblete, 3H, J=6,6 HZ)

8,10 (multiplete, 2H)

7,70 (multiplete, 1H)

30



- 1 6,36 (doblete, 1H, $J_{AB} = 11,0$ HZ)
- 6,10 (multiplete, 2H)
- 6,01 (doblete, 1H, $J_{AB} = 11, 0$ HZ)

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

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la preparación de 8,10-diaza -6-hidroxi-5-metil-1-(2'-metil-1',2',3'-trihidroxipropil)-2-oxa-biciclo [4,2,2]-decan-7,9-diona, que consiste en reducir 8,10-diaza-6-hidroxi-5-metilen-1-(2',metil-1',2',3'-trihidroxipropil)2-oxa-biciclo [4,2,2]-decan-7,9-diona, en un disolvente inerte, mediante reducción catalítica, química o electrolítica.

15 2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 8,10-DIAZA-6-HIDROXI-5-METIL-1-(2'-METIL-1', 2',3'-TRIHIDROXIPROPIL)-2-OXA-BICICLO [4,2,2] - DECAN-7,9-DIONA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de dieciseis páginas mecanografiadas.

Madrid, 6 Septiembre de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25

30