

422841

422841

P.- 56.392

23-PA. MH/Sch



MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: CO7D

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de KALI-CHEMIE PHARMA GMBH

entidad alemana

establecida en Hans-Böckler-Allee 20, 3000 Hannover,
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DE 4-HIDRO
XI-2,9-DIOXATRICICLO [4,3,1,0^{3,7}] DECANOS"
(Clase Internacional CO7d)

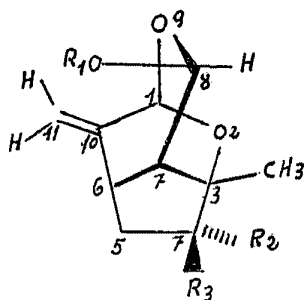
422841

6



Objeto de la invención es un procedimiento de preparación de 4-hidroxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la fórmula general I

5



10

15

en la que R_1 significa un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de C, R_2 significa OH, $OCOR_4$ o $OCONHR_5$, cuando R_3 es hidrógeno, y R_3 significa $OCONHR_5$ cuando R_2 es hidrógeno, representando R_4 un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de C y R_5 hidrógeno, un grupo alcoholo o un radical no saturado alifático, cicloalifático o aromático, con 1-6 átomos de C, y el doble enlace 10,11 puede estar hidrogenado.

20

En la DAS 1 961 433 se describen determinados 4-hidroxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos y sus ésteres, en los que el grupo OH o el grupo éster están en la posición β . Estos compuestos poseen efectos calmantes del sistema nervioso central y efectos vasodilatadores de un tipo nuevo.

25

Se ha encontrado ahora que alcoholes C-4-epíme



ros, hasta ahora desconocidos, de estos compuestos y sus ésteres actúan intensamente como sedantes o ya intensamente como narcóticos, en forma rápida y segura después de administración por vía intravenosa e intraperitoneal, así como también después de administración por vía peroral, con dosis que ascienden sólo a una fracción de la dosis letal media (DL_{50}). El efecto narcótico se diferencia del de los agentes narcóticos parapulmonares conocidos, en el intervalo de dosis efectivo, por:

- 1º el más rápido comienzo del efecto después de administración por vía peroral,
- 2º la ausencia de efectos anticonvulsivos,
- 3º la ausencia de efectos potenciadores de los barbitúricos después de administración de dosis narcóticas de los compuestos no hidrógenados en posición 10, 11,
- 4º la rápida eliminación y biotransformación,
- 5º en especial por la ausencia de un efecto depresor sobre el centro vasomotor y sobre el centro respiratorio en el caso de utilización de dosis que son capaces de provocar narcosis que duran hasta una hora y de mantenerla sin medicación adicional.

Los estados de narcosis provocados con dosis bajas se asemejan al estado de un sueño fisiológico, puesto que los animales de experimentación permanecen suscep

422841



tibles de ser despertados. Por consiguiente las sustancias según la invención cumplen condiciones que, según los más recientes resultados de la investigación del sueño, son establecidas para un hipnótico ideal.

5

La buena capacidad de resorción oral y el rápido comienzo del efecto son condiciones que se deben establecer hoy también en especial para un agente hipnótico o sedante. Sin embargo, según los conocimientos actuales no existe hasta ahora ningún agente hipnótico o sedante que tenga además la ventaja de no potenciar a los barbitúricos. A pesar del gran número de narcóticos, hipnóticos y sedantes parapulmonares que se encuentran en el comercio, el grupo de los barbitúricos tiene la mayor proporción del mercado, y existe una verdadera demanda de hipnóticos, narcóticos y sedantes exentos de barbitúricos. Mientras que en los alcoholes y ésteres descritos en la DAS 1 961 433 el grupo hidroxilo o el grupo aciloxilo en posición 4 están en configuración β , en los nuevos alcoholes el grupo 4-hidroxilo o 4-éster están en configuración α . Esta epimerización en C-4 produce no sólo una modificación de todas las características físicas, sino también una drástica modificación del perfil de efecto.

10

15

20

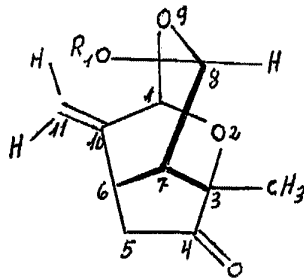
25

La epimerización se logra, por ejemplo, por oxidación de los C-4- β -alcoholes para formar las 2,9-

422341



-dioxo-triciclo [4,3,1,0^{3,7}] decanonas, descritas en la DOS 2 027 890, de la fórmula II



10 en la que R_1 significa un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de C y la posición 10,11 puede estar hidrogenada, se
 guido de una reducción, por ejemplo, con hidrógeno, en
 presencia de catalizadores tales como níquel Raney, de
 preferencia por medio de hidruros metálicos, obteniéndose
 15 se los C-4- α -alcoholes con rendimientos globales de 60
 a 80 % del teórico. La esterificación puede realizarse
 después en forma en sí conocida, con anhídridos de ácidos
 carboxílicos o con cloruros de ácidos carboxílicos. Para
 la preparación de los carbamatos, el compuesto 4-hidroxilado
 20 lado se hace reaccionar con un isocianato de la fórmula
 general $R_5\text{NCO}$ o con un éster o cloruro de ácido carbámi-
 co de la fórmula general $R_5\text{NHCOR}_6$, en donde R_5 posee los
 significados antes indicados y R_6 representa Cl o un gru-
 po alcoxi. También es posible hacer reaccionar primero
 25 el compuesto 4-hidroxilado con fosgeno para formar el és

422841



ter del ácido cloro-fórmico y transformar éste, por reacción con la correspondiente amina $R_5\text{NH}_2$, en el carbamato deseado. Naturalmente, es asimismo posible una preparación del éster por transesterificación.

5

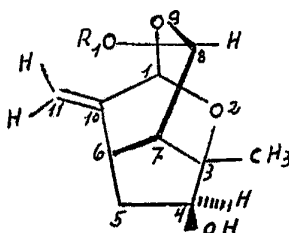
Se encontró además que también los ésteres de ácidos carbámicos de los compuestos β tienen un efecto sedante aumentado comparado con el de los ésteres descritos en la DAS 1 961 433. Son especialmente activos los ésteres de ácidos carbámicos, que están sustituidos en el nitrógeno con un radical no saturado alifático, cicloalifático o aromático.

10

La preparación de los β -ésteres de ácidos carbámicos se realiza análogamente a la de los α -ésteres de ácidos carbámicos, partiendo de un 4- β -hidroxi-2,9-dioxatriciclo $[4,3,1,0^{3,7}]$ decano, descrito en la DOS 1 961 433, de la siguiente fórmula III

15

20



25

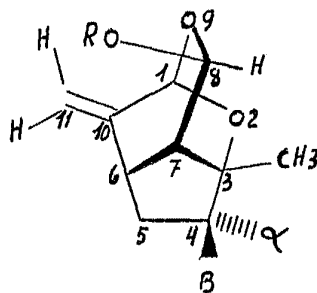
en que R_1 significa un grupo alcohilo con 1-4 átomos de C y el doble enlace 10,11 puede estar hidrogenado, y esterificando éste como se acaba de describir.

422841



En la Tabla I se comparan algunos datos físicos de los C-4-epímeros preparados en los Ejemplos o de modo análogo a los Ejemplos.

Tabla 1



Ensayo nº	R	Punto de fusión ° C (Kofler)	$[\alpha]_D^{20}$ (Metanol)	Sustituyentes en C-4
981	CH ₃	aceite	+ 42 °	β -OH, α -H
2090	CH ₃	63	+ 30 °	α -OH, β -H
2009	CH ₃	55	+ 69 °	β -OCOCH ₃ , α -H
2117	CH ₃	58	+ 33 °	α -OCOCH ₃ , β -H
2043	CH ₃	aceite	+ 70 °	β -OCOCH ₂ CH ₃ , α -H
2118	CH ₃	51-53	+ 39 °	α -OCOCH ₂ CH ₃ , β -H
2067	CH ₃	77-79	+ 54 °	β -OCONHCH ₂ CH ₃ , α -H
2076	CH ₃	123-124	+ 30 °	α -OCONHCH ₂ CH ₃ , β -H
2166	CH ₃	aceite	+ 33 °	α -OCONHCH(CH ₃) ₂ , β -H
2199	CH ₃	aceite	+ 49 °	β -OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ , α -H
2179	CH ₂ CH ₃	aceite	+ 17 °	α -OCONHCH ₂ CH ₃ , β -H
2230	CH ₃	142	+ 42 °	β -OCONH ₂ , α -H

422841



Las diferencias de efecto de algunos pares de epímeros y de algunos α -compuestos homólogos se recopilan en la Tabla 2:

Tabla 2

Ensayo nº	DL ₅₀ , vía peroral ratón mg/kg	DL ₅₀ , vía intraperitoneal ratón mg/kg	Ataxia ratón mg/kg	Narcosis, DE ₅₀ , vía intraperitoneal ratón mg/kg	Prolongación de la narcosis por hexobarbital ratón mg/kg
981 2090	610 774	600 300	200 25	- <300	100 -
2067 2076	872 1025	390 527	50 50	- <100	215 -
2179 2157	944 1470	802 527	<100 -	<100 100	
1246 1561	>1500 >1500	1200 1600	800 200	- 800	68 68
2045 2080	1470 >1470	1000 >1000	200 50	- -	316 -
2044 2081	1470 >1470	436 1379	147 50	- -	- 316
2057 2065	>1470 156	1000 118	147 12	- 46,4	- 31,6
1767 2026	>1500 518	890 297	400 68,1	- 100	- 31,6

422841



Como criterios bien observables y evaluables se eligieron la perturbación de la coordinación de movimientos, es decir la ataxia, la prolongación de la narcosis por hexobarbital y la narcosis.

5

Si se compara, por ejemplo, el par de epímeros con los números de ensayo 2067 y 2076, se ve claramente que a toxicidad prácticamente igual y a dosis iguales, que provocan una ataxia, sólo el α -compuesto 2076 actúa propiamente como narcótico, aunque no prolonga la narcosis por hexobarbital, mientras que el β -compuesto no actúa como narcótico, pero prolonga la narcosis por hexobarbital. En el caso del par de epímeros análogos hidrogenados en la posición C-10, con las designaciones de ensayo 2057 y 2065, las diferencias son aún mayores. Sin embargo, aquí con el β -compuesto no aparece ni una narcosis ni una prolongación de la narcosis por hexobarbital, pero por contra con el α -compuesto aparece un efecto narcótico muy intenso y, por debajo de la dosis narcótica, un efecto de prolongación de la narcosis por hexobarbital. Mientras que para la provocación de una ataxia son necesarios todavía 147 mg/kg en el caso del β -compuesto, con el α -compuesto sólo son necesarios 12 mg/kg. No obstante, esta elevación del efecto en una potencia de diez va acompañada por una elevada toxicidad. A pesar

10

15

20

25

422341



de ello permanece constante la relación (dosis efectiva a dosis letal). Si además se comparan las dosis efectivas mencionadas en la Tabla 2 de los C-4- β -alcoholes con la de sus ésteres, se comprueba asimismo un claro re-
5 forzamiento de los efectos calmantes del sistema nervioso central con una simultánea reducción de la toxicidad por causa de la esterificación, por ejemplo con ácido acético, propiónico, etil-carbámico e isopropil-carbámico. Sin embargo, por medio de la esterificación no se
10 puede lograr una potenciación hasta el efecto narcótico, si bien se aumenta significativamente la lipofilia en comparación con la de los alcoholes.

La actividad narcótica de los 2,9-dioxa-triciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos, según la invención está manifiestamente ligada estereoespecíficamente con la configuración C-4- α , tal como se deduce inequívocamente de la comparación de los pares de epímeros C-4 citados en la Tabla 2.

20 La actividad sedante e hipnótica de los compuestos según la invención se comprobó ya igualmente en el examen con un ratón blanco. Como ejemplos se indican los ensayos correspondientes con los 4 α -N-alil-carbamatos o con los 4 α -N-propil-carbamatos en la siguiente
25 Tabla 3

422841



6 MAR 1971

TABLA 3

R	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
DL ₅₀ , peroral en ratón	619 mg/kg	970 mg/kg	327 mg/kg	339 mg/kg
DL ₅₀ , intraperitoneal en ratón	516 mg/kg	444 mg/kg	244 mg/kg	279 mg/kg
Ptosis en ratón	100 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg
Movilidad reducida en ratón	100 mg/kg	50 mg/kg	50 mg/kg	25 mg/kg
Decúbito lateral (narcosis) en ratones	100 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg
Ausencia de reflejo Haffner en ratón	200 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg
Ensayo de trepado DE ₅₀ en ratón	75 mg/kg	112 mg/kg	44 mg/kg	75 mg/kg
Barra de equilibrio DE ₅₀ en ratón	39 mg/kg	50 mg/kg	38 mg/kg	62,5 mg/kg

422847



Ejemplo 1

Síntesis de 4 α -hidroxi-8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano (2090).

5 9,56 g de 8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decan-4-ona, preparada según la DOS 2 027 890, se disolvieron en 150 ml de éter anhidro y la solución se introdujo lentamente, gota a gota y bajo nitrógeno, en una suspensión de 2,2 g de hidruro de aluminio y litio (alanato de litio) (LiAlH₄) en 150 ml de éter anhidro.
10 Luego se puso en ebullición a reflujo durante una hora, después se enfrió a 20°C y la carga se vertió sobre agua helada. Después de adición de sulfato amónico, se extrajo varias veces con éter. Los extractos etéreos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se clarificaron con
15 algo de carbón animal, se filtraron y se concentraron por evaporación en vacío. Rendimiento: 9,3 g de producto cristalizado, es decir 96,4 % del teórico.

Ejemplo 2

20 4 α -acetoxi-8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano (2117).

3,2 g de 4 α -hidroxi-8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano (2090), preparado según el Ejemplo 1, se disolvieron en una mezcla de 2 ml
25 de piridina y 8 ml de anhídrido de ácido acético y se

422841



dejaron reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se separaron por destilación en vacío el exceso de piridina y el anhídrido de ácido acético, el residuo se recogió con agua helada y se extrajo con éter. Después del secado del extracto etéreo sobre sulfato de sodio y de la concentración en vacío se separó lentamente por cristalización 4 α -acetoxi-8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano. Después de filtración y lavado con n-hexano/éter frío resultaron 3,36 g de producto puro, es decir 87,6 % del teórico.

Ejemplo 3

4 α -propionoxi-8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano (2118).

3,2 g de 4 α -hidroxi-8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano (2090) se hicieron reaccionar y se trataron análogamente al Ejemplo 2 en 15 ml de anhídrido de ácido propiónico y 2 ml de piridina. Después de cristalización en éter/n-hexano resultaron 4,0 g de 4 α -propionoxi-8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano, es decir 98,7 % del teórico.

Ejemplo 4

4 α -etil-carbamato de 8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano (2076).

422841



5 g de 4 α -hidroxi-8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano (2090) se disolvieron en 50 ml de benceno anhidro y la carga, después de adición de 2,5 ml de etil-isocianato y de 3 gotas de ácido acético glacial, se agitó durante 1 $\frac{1}{2}$ horas a 60°C. Después de dejar reposar durante la noche a temperatura ambiente se separó el benceno por evaporación en vacío, con lo que cristalizó el residuo. Rendimiento bruto de 4 α -etil-carbamato de 8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano: 6,7 g, es decir 99,5 % del teórico. Para el análisis se recrystalizó en éter/n-hexano.

Con este compuesto se llevaron a cabo adicionalmente experiencias con gatos y perros. Con una DL₅₀ por vía intravenosa de 226 mg/kg, la duración de la narcosis en un gato fue de 10 minutos después de una administración de 5 mg/kg por vía intravenosa, en el caso de administración de 10 mg/kg por vía intravenosa fue de 25 minutos y en el caso de administración de 15 mg/kg por vía intravenosa fue de 60 minutos.

Con un perro se pudo producir una narcosis durante una hora con 17,5 mg/kg por vía intravenosa.

Ejemplo 5

Preparación de 4 β -isopropil-carbamato de 3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano (2057).

422841



4,5 g de 4 β -hidroxi-8-metoxi-3,10-dimetil-2,9-dioxat-
tricyclo $\overline{[4,3,1,0^{3,7}]}$ decano (1246), preparado según el
procedimiento descrito en la DOS 1 961 433, se añadieron
a una solución de 10 ml de isopropil-isocianato en 50 ml
5 de benceno y la solución transparente, después de adi-
ción de 5 gotas de ácido acético; se dejó reposar a tem-
peratura ambiente. A continuación se evaporó en vacío va-
rias veces, con adición de benceno para la eliminación
del exceso de isopropil-isocianato, el residuo se vertió
10 sobre agua helada y se extrajo con benceno. Después del
lavado con agua de la fase bencénica, del secado sobre
sulfato de sodio y de la concentración en vacío se obtu-
vo un aceite amarillento, que cristalizó después de tri-
turación con éter/n-hexano. Rendimiento de 4 β -isopropil-
15 -carbamato de 3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $\overline{[4,3,1,0^{3,7}]}$
decano puro (2057) : 4,7 g, es decir 75 % del
teórico.

Ejemplo 6

20 Preparación de 4 α -hidroxi-8-metoxi-3,10-dimetil-2,9-
dioxatriciclo $\overline{[4,3,1,0^{3,7}]}$ decano (1561).

4 g de 3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $\overline{[4,3,1,0^{3,7}]}$
decan-4-ona, preparada según la DOS 2 027 890, se
redujeron análogamente al Ejemplo 1 con LiAlH_4 en éter
25 anhidro, obteniéndose 4 α -hidroxi-3,10-dimetil-8-metoxi-

422841



-2,9-dioxatriciclo $\angle 4,3,1,0^3,7 \rangle$ decano (1561) con rendimiento prácticamente cuantitativo (4,0 g).

Ejemplo 7

5 Preparación de 4 α -acetoxi-8-metoxi-3,10-dimetil-2,9-dioxatriciclo $\angle 4,3,1,0^3,7 \rangle$ decano (2080).

4,0 g de 4 α -hidroxi-8-metoxi-3,10-dimetil-2,9-dioxatriciclo $\angle 4,3,1,0^3,7 \rangle$ decano se disolvieron en 12 ml de anhídrido de ácido acético y 4 ml de piridina y la solución
10 transparente se dejó reposar durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de la separación por destilación del exceso de anhídrido de ácido acético y de piridina se vertió el residuo sobre agua helada y se extrajo con éter. Después del lavado de la fase etérea con NaOH 1 n
15 y con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío hasta constancia de peso. Resultaron 4,5 g de 4 α -acetoxi-8-metoxi-3,10-dimetil-2,9-dioxatriciclo $\angle 4,3,1,0^3,7 \rangle$ decano (2080), oleoso e incoloro, es decir 94 % del teórico.

20 Este compuesto se puede preparar también partiendo del 4 α -acetoxi-8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\angle 4,3,1,0^3,7 \rangle$ decano (2117), preparado según el Ejemplo 2, por reducción catalítica en forma usual, por ejemplo, análogamente al tratamiento con hidrógeno en presencia
25 de paladio sobre carbón activo descrito en el Ejem-

422841



plo 3 de la DAS 1 961 433.

Ejemplo 8

Preparación de 4 α -etil-carbamato de 8-metoxi-3,10-dimetil-2,9-dioxatriciclo $\square_{4,3,1,0^3,7}$ decano (2026).

5

5,0 g de 4 α -hidroxi-8-metoxi-3,10-dimetil-2,9-dioxatriciclo $\square_{4,3,1,0^3,7}$ decano y 5 ml de etil-isocianato se disolvieron en benceno y se mezclaron con un poco de ácido acético como catalizador. Después de algunas horas había transcurrido de forma prácticamente cuantitativa la reacción por adición de etil-isocianato con el alcohol para formar el correspondiente carbamato. En primer lugar se neutralizó (con bicarbonato de sodio), después se lavó con agua y la fase bencénica, después del secado, se concentró. Resultó inmediatamente un producto cristalizado blanco. El rendimiento de 4 α -etil-carbamato de 8-metoxi-3,10-dimetil-2,9-dioxatriciclo $\square_{4,3,1,0^3,7}$ decano (2026) fue prácticamente cuantitativo.

10

15

Ejemplo 9

20

Preparación de 4 β -carbamato de 8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\square_{4,3,1,0^3,7}$ decano (2230).

6 g de 4 β -hidroxi-8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\square_{4,3,1,0^3,7}$ decano se mezclaron con 7 g de etil-uretano y 0,4 g de isopropilato de aluminio y la

25

422841



carga se calentó durante 5 horas a 150 hasta 154°C y
200 Torr. El final de la reacción se puede comprobar
por la cantidad de etanol que ha pasado por destilación.
Hacia el final de la reacción se separó por destilación
5 a presión reducida (50 Torr) la cantidad principal del
exceso de etil-uretano, quedando un residuo amarillento
muy viscoso. Este se purificó cromatográficamente sobre
gel de sílice y el carbamato deseado se cristalizó en
etanol/tetracloruro de carbono. El rendimiento de 4β-
10 -carbamato de 8-metoxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatri-
ciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano (2230) fue de 87,3 % del teó-
rico.

Ejemplo 10

15 4 α-N-alil-carbamoíl-3-metil-10-metilen-8-metoxi-2,9-
-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano.

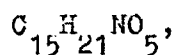
5 g de 4 α-hidroxi-3-metil-10-metilen-8-metoxi-2,9-dioxa
tricyclo [4,3,1,0^{3,7}] decano y 6,5 g de alil-isocianato
disueltos en 70 ml de benceno anhidro, se calentaron du-
20 rante 24 horas a reflujo. A continuación la mezcla de
reacción se concentró primero por evaporación en vacío,
el residuo se mezcló con 50 ml de etanol para eliminar
el exceso de alil-isocianato y de nuevo se concentró en
vacío. Después se recogió con 150 ml de agua y se extra-
25 jo con 4 porciones de 100 ml de éter cada una. Las fases

422841

6 M



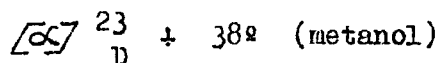
etéreas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se clarificaron con un poco de carbón y, después de la filtración, se concentraron por evaporación en vacío. Resultaron 7,5 g de producto bruto cristalino. Después
 5 de recristalización en éter/hexano (1 : 9; V/V) se obtuvieron 4,5 g de cristales blancos (71,5 % del teórico).



Peso molecular = 295,35

Punto de fusión 98 - 101°C (Kofler, no corregido)

10

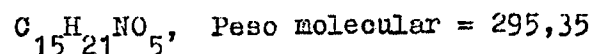
Ejemplo 11

4 β -N-alil-carbamóil-3-metil-10-metilen-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $[4,3,1,0^3,7]$ decano.

15

5 g de 4 β -hidroxi-3-metil-10-metilen-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $[4,3,1,0^3,7]$ decano se hicieron reaccionar y se trataron primeramente con alil-isocianato en benceno en forma análoga a la del Ejemplo 1. Se obtuvieron 7,5 g de producto bruto oleoso. Sólo después de cromatografía sobre 100 g de gel de sílice con $CCl_4/CHCl_3$ (80 :
 20; V/V) se pudo obtener éste en estado tan puro que cristalizó. Rendimiento: 5,0 g de cristales blancos (79,3 % del teórico).

25



422



Punto de fusión 52 - 53°C (Kofler, no corregido)

$[\alpha]_D^{23} + 46^\circ$ (metanol)

Ejemplo 12

5 4α-N-alil-carbamóil-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano.

4,5 g de 4α-hidroxi-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano se calentaron durante 24 horas a 50-60 °C con 4 g de alil-isocianato en benceno, con adición de unas pocas gotas de ácido acético glacial, y después se trataron análogamente al Ejemplo 1.

10 Después de recristalización del producto bruto (6,0 g) en n-hexano/dietil-éter (1 : 9; V/V) se obtuvieron 4,2 g de producto cristalizado blanco (67 % del teórico).

15 C₁₅H₂₃NO₅, Peso molecular = 297,35

Punto de fusión 56 - 58°C (Kofler, no corregido)

20 $[\alpha]_D^{22} - 32^\circ$ (metanol)

Ejemplo 13

4α-N-ciclohexil-carbamóil-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano.

25 5 g de 4α-hidroxi-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano se pusieron en ebullición a re-



flujo durante 6 horas con 5 g de ciclohexil-isocianato en 70 ml de benceno, con adición de 3 gotas de ácido acético glacial. Se sometió a tratamiento análogamente al Ejemplo 1. El producto bruto que resultó primeramente en estado oleoso se pudo cristalizar en n-hexano. Rendimiento: 6,2 g (es decir 78 % del teórico).

Cristales blancos, $C_{18}H_{29}NO_5$, Peso molecular = 339,43

Punto de fusión 109 - 110°C (Kofler, no corregido)

$[\alpha]_D^{21} - 26^{\circ}$ (metanol)

Ejemplo 14

4 α -ciclohexil-carbamoyl-3-metil-10-metilen-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano.

6,5 g de 4 α -hidroxi-3-metil-10-metilen-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano se hicieron reaccionar en benceno con 15 g de ciclohexil-isocianato y se trataron análogamente al Ejemplo 4. Sin embargo, puesto que el producto final no se pudo cristalizar, se llevó a cabo una purificación por cromatografía sobre gel de sílice sobre placas de capa gruesa. (17 placas 20 x 20; eluyente: n-hexano, éster etílico de ácido acético, n-propanol 70 : 24 : 6; V : V : V).

Rendimiento: 5,5 g de aceite incoloro, es decir 59 %



del teórico.

$C_{18}H_{27}NO_5$, Peso molecular = 337,40

$\left[\begin{array}{c} \infty \\ D \end{array} \right]_{21} + 62^{\circ}$ (metanol)

5

Ejemplo 15

4 β -N-fenil-carbamoyl-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxa-
triciclo $\left[4,3,1,0^3,7 \right]$ decano.

10

3,4 g de 4 β -hidroxi-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxa-
-triciclo $\left[4,3,1,0^3,7 \right]$ decano y 5,13 g de fenil-isocia-
nato se disolvieron en 200 ml de benceno, que había si-
do mezclado con 10 gotas de ácido acético glacial, y
se calentaron durante 15 minutos a 16°C. Después se en-
frió a temperatura ambiente y se dejaron reposar duran-
te 24 horas. A continuación se concentró en vacío y se
trató análogamente al Ejemplo 1.

15

Después de recristalización en benceno se obtuvieron
4,1 g de un producto cristalizado blanco, es decir 79 %
del teórico.

20

$C_{18}H_{23}NO_5$, Peso molecular = 333,3

Punto de fusión 154 - 156°C (Kofler no corregido)

$\left[\begin{array}{c} \infty \\ D \end{array} \right]_{20} + 17^{\circ}$ (metanol)

25

422841



El 4β -fenil-carbamoil-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo [4,3,1,0^{3,7}] decano, en forma de compuesto β, no muestra ningún efecto narcótico, sino un efecto sobre el sistema nervioso, que puede ser considerado, en un ratón blanco como analgésico (DE₅₀ = 140 mg/kg; DE₅₀ = 1500 mg/kg, vía peroral), relajante de los músculos (!comparable con fenobarbital!) y espasmolítico (DE₅₀ = 0,1 DE₁₀₀ de papaverina y 0,2 DE₁₀₀ de atropina).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 8 de Febrero de 1973, bajo el N° P 23 06 118.9, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

20

25

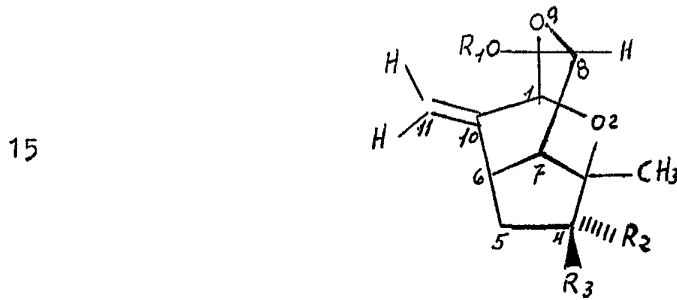
429047



REIVINDICACIONES

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

10 1ª.- Procedimiento de preparación de ésteres de 4-hidroxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la fórmula general I



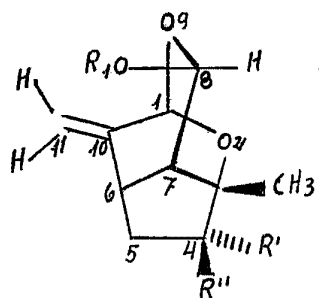
20 en la que R₁ significa un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de C, R₂ significa OCOR₄, o OCONHR₅ cuando R₃ es hidrógeno, y R₃ significa OCONHR₅ cuando R₂ es hidrógeno, representando R₄ un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de C y R₅ hidrógeno, un grupo alcoholo, un radical alifático no saturado, un radical cicloalifático o un radical
25 aromático con 1-6 átomos de C y el doble enlace 10, 11





puede estar hidrogenado, caracterizado porque se hacen reaccionar 4-hidroxi-2,9-dioxa-triciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la fórmula general II

5



10

en la que R_1 tiene los significados antes indicados, R' significa OH cuando $R'' = H$, o $R'' = OH$ cuando $R' = H$ y el doble enlace 10, 11 puede estar hidrogenado, con cloruros de ácidos carboxílicos, anhídridos de ácidos carboxílicos, isocianatos de la fórmula general R_5NCO o con ésteres o cloruros de ácidos carbámicos de la fórmula general R_5NHCOR_6 , en que R_5 tiene los significados antes indicados y R_6 significa cloro o un grupo alcoxi, o porque primeramente se prepara, por reacción del compuesto hidroxilado en posición 4 con fosgeno, el éster del ácido clorofórmico y éste se hace reaccionar con la correspondiente amina R_5NH_2 .

15

20

25

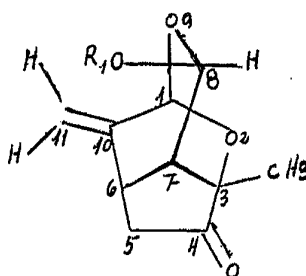
2ª.- Procedimiento de preparación de 4 α -hi





droxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la fórmula general I, caracterizado porque se reducen 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanonas de la fórmula general III

5



10

en la que R₁ tiene los significados antes indicados y el doble enlace 10, 11 puede estar hidrogenado, de modo conocido, de preferencia con hidruros metálicos.

15

3^a.- Procedimiento de preparación de ésteres de 4-hidroxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos.

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

20

25

26-2-74



422841



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

6 MAR. 1974

Madrid,

P.A. Fernando de Elzaburu
Por Poderes
[Handwritten signature]

26-2-74
GAM/.

