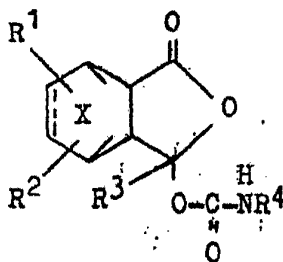






por la fórmula general I que sigue:



I

5  
10  
15  
En la fórmula I, la línea punteada representa un enlace doble, en caso dado hidrogenado, X significa un puente de carbono con un total de 1 hasta 10 átomos de carbono, que puede ser de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado y en caso dado puede ser componente de un anillo cicloalifático, R<sup>1</sup> hasta R<sup>4</sup> significan hidrógeno o un radical alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 hasta 8 átomos de carbono, y además el radical alquilo R<sup>4</sup> puede ser un radical insaturado o sustituido, o R<sup>4</sup> significa un radical cicloalifático, bicicloalifático o policicloalifático con 4 hasta 8 átomos de carbono en el anillo o un radical aromático, que en caso dado puede estar sustituido.

20  
Los radicales indicados pueden tener los significados que a continuación se citan a título de ejemplo:

Son puentes de carbono saturados, lineales o ramificados, para X, por ejemplo: metileno, etileno-1,2, propileno-1,3, y propileno-1,2, butileno-1,4, 1,2-dimetiltileno-1,2, 1,1,3-trimetiletileno-1,2, 1,1-dimetilmetileno.

25  
Son puentes de carbono insaturados, lineales o ramificados, para X, por ejemplo: etilideno-1,2, etilideno-1,1, 2,2-dimetiletilideno-1,1, 2-etil-2-metiletilideno-1,1, 2,2-dietil-etilideno-1,1.

30  
Son puentes para X que forman parte de un anillo cicloalifático en caso dado insaturado con 3 hasta 6 miembros,



por ejemplo: radicales ciclopropileno-1,2, ciclobutileno-1,2  
o ciclobuten-(3)-ileno-1,2.

Se da preferencia a aquellos compuestos en los que X  
corresponde a la fórmula  $-(CH_2)_n-$ , significando n un número  
entero de 1 hasta 4, y entre ellos en especial el etileno y  
metileno.

Son radicales  $R^1$  hasta  $R^3$ , que pueden ser iguales o  
diferentes y significan, además de hidrógeno, radicales al-  
quilo con hasta 8 átomos de carbono, por ejemplo: metilo,  
etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo,  
terc.-butilo, radicales amilo, hexilo, heptilo, 2-etilhexi-  
lo, octilo.

En los compuestos preferidos,  $R^1$  hasta  $R^3$  significan,  
además de hidrógeno, radicales alquilo con hasta 4 átomos de  
carbono.

Para el radical  $R^4$  entran en consideración los signi-  
ficados ya indicados y especialmente señalados para  $R^1$  hasta  
 $R^3$ . Los radicales alquilo para  $R^4$  pueden estar además insa-  
turados. Como radicales con enlaces dobles o triples se pue-  
den indicar, como ejemplos, los siguientes: vinilo, alilo,  
metalilo, but-1-en-3-ilo, but-2-en-3-ilo, propargilo, but-1-  
-in-3-ilo, pent-1-in-3-ilo, pent-2-in-3-ilo, 4-metilpent-1-  
-in-4-ilo, 3-etilpent-1-in-3-ilo.

Los radicales alquilo para  $R^4$  pueden estar substituí-  
dos, por ejemplo por átomos de halógeno, tales como cloro,  
bromo o yodo, por radicales alooxi con 1 hasta 4 átomos de  
carbono, tales como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o isopro-  
poxi, por radicales tioalquilo con 1 hasta 4 átomos de carbo-  
no, tales como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio,  
butiltio, por grupos dialquilamino con 1 hasta 4 átomos de



5 carbono en los radicales alquilo, que en caso dado pueden estar substituídos, o por grupos amino cíclicos con 5 hasta 7 miembros en el anillo, como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, di-n-butilamino, metiletilamino, piperidino, morfolino, hexametenimino, o por radicales aromáticos, especialmente por el grupo fenilo.

10 Son radicales cicloalifáticos, biciclo o policicloalifáticos para  $R^4$ , por ejemplo, los radicales ciclobutilo, ciclopentilo, 2-metilciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, biciclo-(2.2.2)-octilo, norbornilo o radicales que contienen la estructura del norborneno o alcanfor.

15 Como radicales aromáticos para  $R^4$  son de mencionar, por ejemplo: fenilo o fenilo substituído por uno o múltiples radicales, entrando en consideración como substituyentes en especial los átomos de halógeno, como cloro, bromo, yodo, grupos alquilo, preferentemente metilo o etilo, o grupos amino terciarios, como dimetilamino o dietilamino.

20 Como radicales fenilo substituídos son dignos de mención, por ejemplo: o-, m-, p-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, o-, m-, p-toluido, 4-etilfenilo, o 4-dimetilaminofenilo.

25 En los compuestos preferidos,  $R^4$  significa, además de hidrógeno, un radical alquilo saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, con 1 hasta 4 átomos de carbono, que puede estar substituído por cloro, grupos alcoxi, amino o fenilo, de entre los cuales son de mencionar: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, vinilo, alilo,  $\beta$ -cloroetilo, metoximetilo, metoxietilo,  $\beta$ -etoxietilo, propoximetilo,  $\beta$ -metiltioetilo,  $\beta$ -dimetilamino,  $\beta$ -dietilamino,  $\beta$ -piperidinoetilo, bencilo o  $\beta$ -feniletilo.

30



Como compuestos conforme a la presente invención se citan a continuación, los compuestos:

- 4-oxa-5-(N-metoximetilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecan-3-ona,
- 5 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecan-3-ona,
- 4-oxa-5-(N-etilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-en-3-ona,
- 4-oxa-5-(carbamoiloxi)-tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-en-3-ona,
- 10 4-oxa-5-(carbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3-ona,
- 4-oxa-5-(N-n-propilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3-ona,
- 4-oxa-5-(N-β-cloroetilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3-ona,
- 15 4-oxa-5-(N-β-(N',N'-dimetilaminoetil)-carbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona,
- 4-oxa-5-etil-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona,
- 4-oxa-5-metil-5-(N-etilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona,
- 20 4-oxa-5-(N-metoximetilcarbamoiloxi)-tetracyclo[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]dodec-11-en-3-ona,
- 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tetracyclo[5.4.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,11</sup>]trideca-9,12-dien-3-ona,

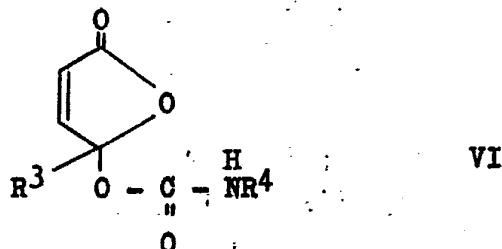
25 El procedimiento de producción de los compuestos objeto de la presente invención, de fórmula I, consiste en hacer reaccionar 1,3-dienos de fórmula V



V

30

con dienófilos de fórmula general VI



10 en cuyas fórmulas R<sup>1</sup> hasta R<sup>4</sup> y X tienen los significados arriba señalados, para luego hidrogenar en caso dado el enlace doble del producto de reacción Diels-Alder obtenido.

15 Las reacciones Diels-Alder de compuestos de fórmula V con compuestos de fórmula VI se llevan a efecto de modo usual, convenientemente en un disolvente orgánico inerte o diluyente correspondiente, a temperaturas de entre 15 y 220°C. También es posible operar en ausencia de disolventes. Como disolventes o diluyentes son apropiados, por ejemplo: benceno, tolueno, clorobenceno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dioxano, éter, acetato de etilo o acetona. En caso dado, será conveniente operar bajo una presión de hasta 50 atmósferas.

20 La hidrogenación del enlace doble en el sistema cíclico, de fórmula I, se puede realizar sin dificultades según métodos en principio usuales.

25 Un método oportuno consiste en disolver o suspender el carbamato insaturado correspondiente en un disolvente inerte bajo las condiciones de hidrogenación, para luego hidrogenarlo en presencia de un catalizador. Como disolvente, se puede emplear alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol, éteres de dialquilo o éteres cíclicos, tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano, dioxano, o hidrocarburos cíclicos, tales como ciclohexano. Como catalizadores, entran en conside-

30

5 ración catalizadores metálicos de platino, en caso dado sobre soportes, tales como Pd/CaCO<sub>3</sub>, Pd/carbón, Pt/carbón, bióxido de platino, o cobalto ó níquel, en caso dado sobre soporte, por ejemplo SiO<sub>2</sub>. Según la actividad de los catalizadores, se puede llevar a efecto la hidrogenación a temperatura ambiente o temperaturas más elevadas, a presión normal, o en el autolave, bajo presión más elevada. Una vez absorbida la cantidad requerida de hidrógeno se separa el catalizador y se purifica el producto de la hidrogenación de manera usual, mediante cristalización. Se efectúa la hidrogenación a temperaturas comprendidas entre 10 y 100 °C, siendo posible operar a presiones de hidrógeno de hasta 200 atmósferas.

10 La mayoría de los compuestos de las fórmulas V y VI son compuestos conocidos y obtenibles según procedimientos descritos en publicaciones correspondientes.

15 Los compuestos de la fórmula VI, las carbamoil-2,5-dihidrofuran-5-onas N-sustituídas, se pueden obtener de manera en principio conocida de 2-hidroxi-2,5-dihidrofuran-5-onas y los isocianatos correspondientes, tal y como se describe por ejemplo en Liebigs Ann. Chem. 697, 42 - 61 (1.966).

20 En este procedimiento no es necesario y, en el caso de productos de reacción difíciles de cristalizar, incluso es inconveniente aislar la carbamoiloxi-2,5-dihidrofuran-5-ona N-sustituída así sintetizada para luego hacerla reaccionar con el dieno deseado, sino existe la posibilidad de emplear la mezcla de reacción obtenida directamente para la reacción Diels-Alder subsiguiente. En principio es posible también hacer reaccionar la correspondiente 2-hidroxi-2,5-dihidrofuran-5-ona con el componente dieno y el isocianato, en caso dado en presencia de un catalizador, directamente en una

25

30

reacción en un reactor único, al producto final de la fórmula I.

Los compuestos conforme a la presente invención están dotados de propiedades farmacológicas valiosas. Producen efectos sedantes o excitantes sobre determinadas funciones del sistema nervioso central. En el ensayo farmacológico, por ejemplo en el test del plato caliente, el test del rayo quemador, el test Writhing o el test Randall-Selitto, se puede demostrar en los animales experimentales un efecto antinociceptivo pronunciado siendo las dosis eficaces en la mayoría de los casos sensiblemente más bajas que las dosis de efecto tóxico.

Se puede demostrar las valiosas propiedades farmacológicas de los compuestos conforme a la presente invención en el ejemplo de la 4-oxa-5-(N-metil-carbamoyloxi)-tricyclo[5.2.1,0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona.

Este compuesto exhibe, según puede apreciarse en los diagramas de curvas anejos, una acción antinociceptica pronunciada en el animal experimental, a saber: en el ratón en el test del plato caliente (Hot-Plate), en el test del rayo quemador y en el test Writhing, y en la rata, en el test Randall-Selitto.

1. Test del plato caliente (figura 1):

El plato caliente se mantiene a 57°C valorándose como reacción del animal experimental el levantamiento y agitación simultánea de la extremidad trasera. El tiempo que transcurre desde la colocación en el plato hasta observarse dicha reacción se mide como latencia. Se limita a 30 segundos la duración de observación.

El diagrama del dibujo 1 muestra la prolongación de

latencia en tantos por ciento después de la administración de dosis diferentes (21,5; 31,6; 46,4; 68,1; 82,5 y 100,0 mg/kg de peso corporal) en función del tiempo (min.) después de la aplicación. En la ordenada está inscrito el porcentaje de la prolongación de la latencia, en la abscisa, el tiempo transcurrido después de la aplicación (min.).

### 2. Test del rayo quemador (figura 2):

En el test del rayo quemador, se emplea como fuente del calor una bombilla eléctrica (6 V, 5 W) en un reflector hueco. Cada animal se coloca aislado en una jaula de ensayo dispuesta a una distancia fija de la fuente de calor, irradiando la cola que sale de la jaula por una abertura estrecha. Se mide el momento de notarse claramente un respingo de la cola.

El diagrama indica la prolongación de la latencia en tantos por ciento después de dosis diferentes (21,5; 31,6; 46,4; 56,2; 68,1; 82,5 y 100 mg/kg de peso corporal) en función del tiempo (min.) transcurrido después de la aplicación. En la figura 2, se ha inscrito en la ordenada el porcentaje de la prolongación de la latencia, y en la abscisa, el tiempo después de la aplicación (min.).

### 3. Test Writhing (figura 3):

Para inducir dolor se emplea una solución acuosa al 0,02 % de p-benzoquinona en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal que se administra por vía i.p. Sirven de parámetros mensurables la latencia (tiempo transcurrido hasta la primera reacción) y la suma de reacciones de dilatación exhibidas en el transcurso de 15 minutos después de la administración de la benzoquinona.

En la figura 3 se representa la suma de reacciones no

tadas en el transcurso de 15 minutos después de administradas dosis diferentes (100,0; 82,5; 68,1; 46,4; 31,6; 26,1 y 21,5 mg/kg de peso corporal) en función del tiempo (min.) después de la aplicación. En la ordenada de la figura 3 está inscrita la suma de las reacciones, en la abscisa, el tiempo después de la aplicación (min.).

#### 4. Test Randall-Selitto (figura 4):

Se utiliza como aparato de ensayo el analgesiómetro de Ugo Basile (Milán). Para aumentar la sensibilidad al dolor se le administra a la rata una dosis de 0,05 ml de una solución acuosa al 1 % de carrageenina por vía s.c. en la planta de la pata trasera izquierda. 150 minutos después de esta inyección se efectúa la medición en vacío. Efectuado el control en vacío se aplica la sustancia de ensayo para medir el resultado al cabo de 30, 60 y 120 minutos.

El diagrama de la figura 4 muestra en tantos por ciento el aumento del esfuerzo tolerado a que estuvo sometida la pata, después de diferentes dosis (31,6; 46,4; 58,2; 68,1 y 100,0 mg/kg de peso corporal) en función del tiempo (min.) después de la aplicación. En la ordenada, de la figura 4, está inscrito en tantos por ciento el aumento del esfuerzo a que estuvo sometida la pata, y en la abscisa, el tiempo después de la aplicación (min.).

En la prueba de analgesia, la sustancia ensayada demuestra producir, con dosis iguales, un efecto aproximadamente diez veces menos fuerte que la morfina, pero sin afectar la respiración ni la circulación, resultando así, a pesar de la menor efectividad, un espectro terapéutico más amplio.

El espectro terapéutico es más amplio también en comparación con el dextropropoxifeno, con un grado de efectivi-

dad equiparable.

5 En un análisis farmacológico realizado experimentalmente, del efecto de descargas reflejas orientadas y no orientadas de  $\alpha$ -motoneuronas, el mecanismo de acción de la 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-triciolo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deco-8-en-3-ona se asemeja al de la morfina y se diferencia claramente del Dolantin<sup>®</sup> (petidina) y de analgésicos más débiles tales como la fenacetina, aminofenazona y otros.

10 Al probar el efecto sobre la circulación y respiración de conejos, la sustancia señalada demuestra no tener ningún efecto significativo sobre la presión sanguínea y frecuencia del pulso ni alterar el volumen respiratorio por minuto hasta a dosis de 215 mg/kg de peso corporal, en tanto que después de administrar la morfina en dosis desde 3,15 hasta 21,5 mg/kg de peso corporal, la presión sanguínea así como la frecuencia del pulso bajan fuertemente, según la dosis administrada, disminuyendo el volumen respiratorio por minuto a tales dosis hasta el paro de la respiración y la muerte del animal de ensayo.

20 Se puede demostrar efectos farmacológicos comparables también en otros compuestos conforme a la presente invención, de entre los cuales se llama la atención especialmente sobre: 4-oxa-5-(carbamoiloxi)-triciolo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deco-8-en-3-ona, 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-triciolo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undeco-8-en-3-ona, 25 4-oxa-9-metil-5-(N-metilcarbamoiloxi)-triciolo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deco-8-en-3-ona.

30 Con efectividades farmacológicas aproximadamente iguales, estos compuestos tienen en parte efectos secundarios menores de modo que resulta una relación más favorable de los

efectos deseados a los efectos secundarios indeseados.

Citamos además, a título de ejemplos, los compuestos activos siguientes:

5 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3-ona,

4-oxa-1-metil-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona,

4-oxa-5-(N-etilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona,

10 4-oxa-5-(N-propilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona,

4-oxa-9-metil-5-(N-etilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona,

15 4-oxa-1-metil-5-(N-metoximetilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona.

En la figura 5 se representan gráficamente para el ensayo Writhing las relaciones dosis/efecto de diferentes analgésicos (morfina, curva A; tilidina, B; destropropoxifeno, C; codeína, F; pentazocina, G; fenacetina, H) y de la 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona (D) y la 4-oxa-5-(carbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona (E).

25 En la ordenada se ha inscrito el efecto como inhibición en tantos por ciento, de las reacciones Writhing, en la abscisa, las dosis (mg/kg), en representación logarítmica. El punto de intersección de las líneas punteadas verticales con la línea horizontal ininterrumpida da para cada caso el valor ED<sub>50</sub>, esto es, la dosis a la cual el número de reacciones Writhing es reducido en un 50 %.

30 Dicha gráfica indica que las dos sustancias conforme

a la presente invención (curvas D y E) son prácticamente iguales en cuanto a su grado de eficacia y pertenecen, por su intensidad de acción, al grupo de los analgésicos de intensidad de efecto mediana, la tilidina, el dextropropoxifeno y la codeína.

Los productos terapéuticos, caracterizados por un contenido en por lo menos un compuesto de la fórmula I como sustancia activa, pueden prepararse de manera en principio usual con los portadores, o materiales básicos, o diluyentes usuales y los agentes auxiliares farmacéutico-técnicos usualmente empleados, según el modo de aplicación deseado, con una unidad de dosificación apropiada para la administración de los productos. Estos productos terapéuticos encuentran aplicación como analgésico para dolores medianos y fuertes, entrando en consideración para un tratamiento del dolor dosis únicas de 20 hasta 200 mg, preferentemente 50 a 100 mg.

Los preparados farmacéuticos preferidos se presentan en una forma de administración apropiada para la aplicación oral o parenteral. Entre tales formas de administración figuran en especial los comprimidos, comprimidos con revestimiento tipo "film", gráseas, cápsulas, supositorios y preparaciones conteniendo la sustancia activa, especialmente una sal tolerable desde el punto de vista farmacológico, en suspensiones acuosas, agua esterilizada, soluciones salinas isotónicas u otros tipos de soluciones.

Los preparados se componen por regla general de la sustancia activa a emplear conforme a la presente invención con un portador o material básico, o diluida con un portador, o llenada o encapsulada por un portador en forma de una cápsula, una bolsa, una cápsula farmacéutica u otro tipo de re-

capiente como portador, el cual puede servir de mediador, saporífero o diluyente para el componente activo terapéutico. Dicho portador puede ser un material sólido, semisólido o un material líquido.

5           Se puede emplear como portador o material básico, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbita, manita, almidón, gum acacia, fosfato de calcio, parafina líquida, manteca de cacao, manteca de coco, alginatos, tragacanto, gelatina, jarabe de azúcar invertido, celulosa metilica, sorbitán-monolaurato de polioxietileno, hidroxibenzoatos de metilo o propilo.

10       En el caso de la preparación de comprimidos se puede añadir un lubricante para impedir que los materiales pulverizados queden detenidos o adheridos en los moldes y punzones. Como lubricantes se emplea por ejemplo talco, estearato de aluminio, magnesio o calcio.

15

Los ejemplos que siguen, sirven para aclarar la producción de los compuestos nuevos no quedando limitado el alcance del invento a estos ejemplos particulares. Los compuestos están asegurados en su estructura por análisis y datos espectrales.

20

Ejemplo 1:

Una solución de 40,6 g de 2-(N-fenilcarbamoiloxi)-2,5-dihidrofuran-5-ona en 150 ml de éster acético se mezcla a una temperatura de 40°C con una mezcla de 16,7 g de ciclopentanone y 5 ml de éster acético y se deja la masa por dos horas y media a esta temperatura. Después de destilar el disolvente queda un residuo cristalino el cual, recristalizado en éster acético, funde a 172 hasta 175°C: 36 g de 4-oxa-5-(N-fenilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona.

25

Ejemplo 2:

Una solución de 5,2 g de 2-(N-metilcarbamoiloxi)-2,5-dihidrofuran-5-ona en 14 ml de tetrahidrofurano se mezcla a temperatura ambiente con una mezcla de 4,4 g de ciclopentadieno y 4 ml de tetrahidrofurano y se deja por 16 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0°C se separa por succión los cristales obtenidos. Rendimiento: 6,1 g del punto de fusión 163 hasta 165°C (4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-triciolo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona.

Ejemplo 3:

Una solución de 21 g de 2-(N-metilcarbamoiloxi)-2,5-dihidrofuran-5-ona en 40 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 24 g de ciclohexadieno-1,3 así como 100 mg de hidroquinona y se calienta el conjunto por 6 horas a 120°C (autoclave con 500 ml de cabida). El producto de reacción se trata con carbón activo, la solución se concentra y el residuo se cristaliza en éster acético: 8,7 g de 4-oxa-(N-metilcarbamoiloxi)-triciolo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-en-3-ona del punto de fusión 146 hasta 148°C.

Ejemplo 4:

Una solución de 1,43 g de 2-carbamoiloxi-2,5-dihidrofuran-5-ona (obtenida por reacción de pseudoácido de aldehído maléico con isocianato de clorosulfonilo y siguiente hidrólisis) en 40 ml de éster acético se mezcla a 40°C con 2,64 g de ciclopentadieno y se calienta el conjunto por 3 horas a 60°C. Después de enfriar a 0°C se aspira los cristales precipitados: 1,3 g de 4-oxa-5-(carbamoiloxi)-triciolo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona del punto de fusión 179 hasta 182°C.

Ejemplo 5:

Una solución de 1,43 g de 2-carbamoiloxi-2,5-dihidro-

furan-5-ona en 80 ml de tetrahydrofurano se mezcla con 24 g de ciclohexadieno así como 100 mg de hidroquinona y se calienta por 6 horas a 130°C (autoclave de 500 ml de capacidad). Después de filtrar el producto descargado del autoclave, se concentra la solución con lo que cristalizan 6,3 g de 4-oxa-5-(carbamiloxi)-tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-en-3-ona del punto de fusión 186°C.

Ejemplo 6:

4-oxa-5-(N-metilcarbamiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3-ona:

33,5 g de 4-oxa-5-(N-metilcarbamiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona se hidrogenan en 170 ml de tetrahydrofurano con la ayuda de un contacto de Ni/SiO<sub>2</sub> (conteniendo un 25 % de níquel) a 60°C, con 170 atmósferas de sobrepresión de hidrógeno.

Después de separar el contacto, se elimina al vacío el disolvente y se recristaliza el residuo, añadiendo carbón activo, en éster acético/hexano. Rendimiento: 18,1 g de producto del punto de fusión 144 hasta 146°C (bajo descomposición).

Análisis elemental (C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>):

calculado: C 58,7; H 6,7; N 6,2; O 28,4

encontrado: C 59,2; H 6,9; N 6,3; O 28,1.

Ejemplo 7:

Según el ejemplo 6 se hidrogenan 12 g de 4-oxa-5-(N-bencilcarbamiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona obteniendo 11,8 g de 4-oxa-5-(N-bencilcarbamiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3-ona del punto de fusión 123 hasta 126°C.

Ejemplo 8:

Según el ejemplo 6 se hidrogenan 14,5 g de 4-oxa-5-(N-

fenilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona en 80 ml de tetrahidrofurano, a 60°C/170 atmósferas de sobrepresión, obteniendo así 12,2 g de 4-oxa-5-(N-fenilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3-ona del punto de fusión 167 hasta 168°C.

De forma correspondiente se obtienen los compuestos enumerados en los ejemplos 9 a 43 por una reacción Diels-Alder con rendimientos comparables:

Ejemplo 9:

4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona; p.f. 160-163°C.


Análisis elemental: (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>):

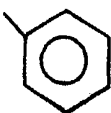
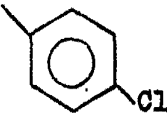
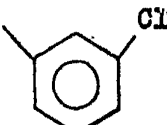
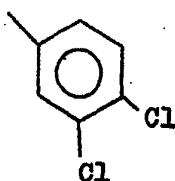
calculado: C 58,8; H 5,8; N 6,3; O 28,7

encontrado: C 58,9; H 5,9; N 6,2; O 28,3.

Ejemplos 10 a 20:

La tabla siguiente contiene 4-oxa-5-(carbamoil)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-onas en las que varía el radical R<sup>4</sup> en el nitrógeno:

Ejemplo	R <sup>4</sup>	Punto de fusión
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	108 - 110 °C
11	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	118 - 120 °C
12	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	101 - 102 °C
13	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	97 - 98 °C
14	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	101 - 103 °C
15	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	89 - 91 °C
16	CH <sub>2</sub> - 	108 - 109 °C

Ejemplo	R <sup>4</sup>	Punto de fusión
17		175 - 176 °C
18		176 - 177 °C
19		175 - 176 °C
20		189 - 190 °C

Ejemplos 21 a 32:

En forma análoga se producen los carbamatos que siguen:

21. 4-oxa-5-metil-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona, p.f.: 99 hasta 101°C
22. 4-oxa-5-metil-5-(N-metoximetilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona, p.f. 96 hasta 100°C
23. 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-en-3-ona, P.f.: 145 hasta 147°C
24. 4-oxa-5-(N-metoximetilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-en-3-ona, p.f.: 121 hasta 122°C
25. 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tetracyclo[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]dodec-11-en-3-ona, p.f.: 172 hasta 175°C
26. 4-oxa-10-isopropiliden-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona, p.f.: 96 hasta 97°C
27. 4-oxa-7-metil-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.

- 0<sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona, p.f.: 169 hasta 170<sup>o</sup>C
28. 4-oxa-9-metil-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricielo / 5.2.1.  
0<sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona, p.f.: 138 hasta 140<sup>o</sup>C
29. 4-oxa-9-metil-5-(N-etilcarbamoiloxi)-tricielo / 5.2.1.  
0<sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona, p.f.: 111 hasta 114<sup>o</sup>C
- 5 30. 4-oxa-9-metil-5-(N-metoximetilcarbamoiloxi)-tricielo / 5.  
2.1.0<sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona, p.f.: 99 hasta 103<sup>o</sup>C
31. 4-oxa-1-metil-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricielo / 5.2.1.  
0<sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona, p.f.: 120 hasta 122<sup>o</sup>C
- 10 32. 4-oxa-1-metil-5-(N-metoximetilcarbamoiloxi)-tricielo / 5.  
2.1.0<sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona, p.f.: 125 hasta 127<sup>o</sup>C
- Ejemplos 33 a 43:
33. 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricielo / 5.2.1.0<sup>2,6</sup> ]dec-  
8-en-3-ona, p.f.: 163 hasta 165<sup>o</sup>C
- 15 34. 4-oxa-5-(N-n-propilcarbamoiloxi)-tricielo / 5.2.1.0<sup>2,6</sup> ]  
dec-8-en-3-ona, p.f.: 81 hasta 83<sup>o</sup>C
35. 4-oxa-5-(N-sec-butilcarbamoiloxi)-tricielo / 5.2.1.0<sup>2,6</sup> ]  
dec-8-en-3-ona, p.f.: 105 hasta 108<sup>o</sup>C
36. 4-oxa-5-(N-ciclopentilcarbamoiloxi)-tricielo / 5.2.1.0<sup>2,6</sup> ]  
20 dec-8-en-ona, p.f.: 132 hasta 133<sup>o</sup>C
37. 4-oxa-5-(N-ciclohexilcarbamoiloxi)-tricielo / 5.2.1.0<sup>2,6</sup> ]  
dec-8-en-3-ona, p.f.: 164 hasta 167<sup>o</sup>C
38. 4-oxa-5-(N-(1'-metiltioprop-2'-il)-carbamoiloxi)-trici-  
clo / 5.2.1.0<sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona, p.f.: 108 hasta 110<sup>o</sup>C
- 25 39. 4-oxa-5-(N-(pent-1'-in-3'-il)-carbamoiloxi)-tricielo / 5.  
2.1.0<sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona, p.f.: 142 hasta 145<sup>o</sup>C
40. 4-oxa-5-(N-(3'-clorometilprop-3'-il)-carbamoiloxi)-trici-  
clo / 5.2.1.0<sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona, p.f.: 99 hasta 101<sup>o</sup>C
- 30 41. 4-oxa-5-(N-β-metiltioetilcarbamoiloxi)-tricielo / 5.2.1.  
0<sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona, p.f.: 122 hasta 124<sup>o</sup>C

42. 4-oxa-5-(N- $\beta$ -etiltiloetilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona, p.f.: 105 hasta 107°C
43. 4-oxa-5-(N- $\beta$ -cloroetilcarbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3-ona, p.f.: 106 hasta 108°C

5 Ejemplo para comprimidos:

- |    |  |             |
|----|--|-------------|
| 1. | 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-<br>-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona | 30 mg       |
| 2. | Polivinilpirrolidona (peso molecular<br>medio 25.000)                              | 20 mg       |
| 10 | 3. Polietilenglicol (peso molecular me-<br>dio 4.000)                              | 14 mg       |
|    | 4. Hidroxipropilmetil-celulosa   | 40 mg       |
|    | 5. Talco   | 4 mg        |
|    | 6. Estearato de magnesio   | <u>2 mg</u> |
| 15 |  | 110 mg      |

La sustancia activa se moja con polivinilpirrolidona en solución acuosa al 10 %, se hace pasar por un tamiz de 1,0 mm de luz de malla y se seca a 50°C. Este granulado se mezcla con polietilenglicol (peso molecular medio 4.000), hidroxipropilmetilcelulosa, talco y estearato de magnesio y se com-  
20 prime a comprimidos de 110 mg cada uno.

Ejemplo para gráneas:

- |    |  |             |
|----|--|-------------|
| 1. | 4-oxa-5-(carbamoiloxi)-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona | 60 mg       |
| 25 | 2. Lactosa   | 80 mg       |
|    | 3. Almidón de maíz   | 30 mg       |
|    | 4. Polivinilpirrolidona  | 4 mg        |
|    | 5. Estearato de magnesio   | <u>1 mg</u> |
| 30 |  | 175 mg      |

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y almi-

dón de maíz se granula con una solución acuosa al 8 % de polivinilpirrolidona con la ayuda de un tamiz de 1,5 mm de luz de malla, se seca a 50°C y se vuelve a frotar a través de un tamiz de 1,0 mm. El granulado así obtenido se mezcla con estearato de magnesio y se comprime a núcleos de gráneas. Los núcleos de gráneas así obtenidos se recubren de manera usual con un revestimiento constituido esencialmente por azúcar y talco.

5

Ejemplo para cápsulas de gelatina:

10

Una cápsula de gelatina contiene:

- |    |  |               |
|----|--|---------------|
| 1. | 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo-<br>[5.2.2.0 <sup>2,6</sup> ]undec-8-en-3-ona | 80,0 mg       |
| 2. | Almidón de maíz  | 210,0 mg      |
| 3. | Aerosil  | 6,0 mg        |
| 4. | Estearato de magnesio  | <u>4,0 mg</u> |
|    |  | 300,0 mg      |

15

Las sustancias se mezclan intensamente y se llenan en cápsulas de gelatina.

Ejemplo para supositorios:

20

Un supositorio contiene:

- |    |  |                   |
|----|--|-------------------|
| 1. | 4-oxa-5-(N-metilcarbamoiloxi)-tricyclo-<br>[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3-ona | 100,0 mg          |
| 2. | Masa para supositorios, por ejemplo<br>Stadimol                                    | <u>1 650,0 mg</u> |
|    |  | 1 750,0 mg        |

25

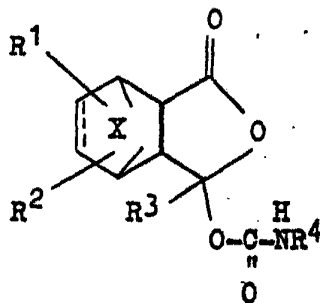
La sustancia activa finamente pulverizada se introduce agitando en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C, operando con la ayuda de un homogenizador de inmersión. La masa así obtenida se vierte a 38°C en moldes algo refrigerados previamente.

30

- N O T A -

5 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 14 de septiembre de 1973, bajo el número P 23 46 305,0, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE CARBAMATOS DE  $\gamma$ -HIDROXILACTONAS SUSTITUIDAS; caracterizándose por lo siguiente:

15 1ª.- Procedimiento para la obtención de carbamatos de  $\gamma$ -hidroxilactonas sustituidas, de fórmula I



25 en la cual la línea punteada significa un enlace doble, en caso dado hidrogenado, X representa un puente de carbono con un total de 1 hasta 10 átomos de carbono, que puede ser de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado y en caso dado puede ser componente de un anillo cicloalifático con 3 hasta 6 miembros, R<sup>1</sup> hasta R<sup>4</sup> significan hidrógeno o un radi

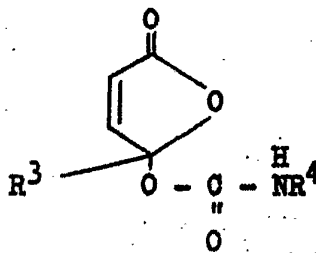
30

5  
10  
15  
20  
25  
30

cal alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono, pudiendo el radical alquilo  $R^4$  ser además insaturado o estar sustituido, o  $R^4$  representa un radical cicloalifático, bicicloalifático o policicloalifático con 4 hasta 8 átomos de carbono o un radical aromático, que en caso dado puede estar sustituido, caracterizado porque un dieno de fórmula V



en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X$  tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un dienófilo de fórmula VI



en donde  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados arriba indicados, convenientemente en un disolvente o diluyente orgánico inerte y a temperaturas entre 15 y 220°C y, en cada caso, el enlace doble del producto de reacción de Diels-Alder obtenido se hidrogena.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el carbamato insaturado obtenido se hidrogena con hidrógeno en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de platino, cobalto o níquel a temperaturas entre 10 y 100°C y, en caso dado, a presiones de hidróge-

no hasta 200 atmósferas.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de carbamatos de  $\gamma$ -hidroxilactonas substituidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado en los adjuntos dibujos.

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

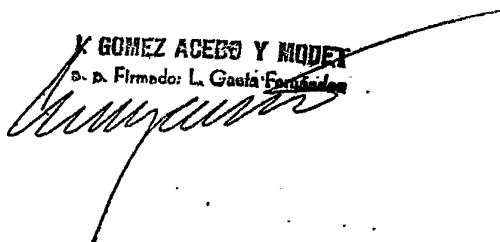
Madrid

13 JUN. 1975

BASF AKTIENGESELLSCHAFT

GOMEZ ACEBO Y MOJER

S. p. Firmado: L. García Fernández



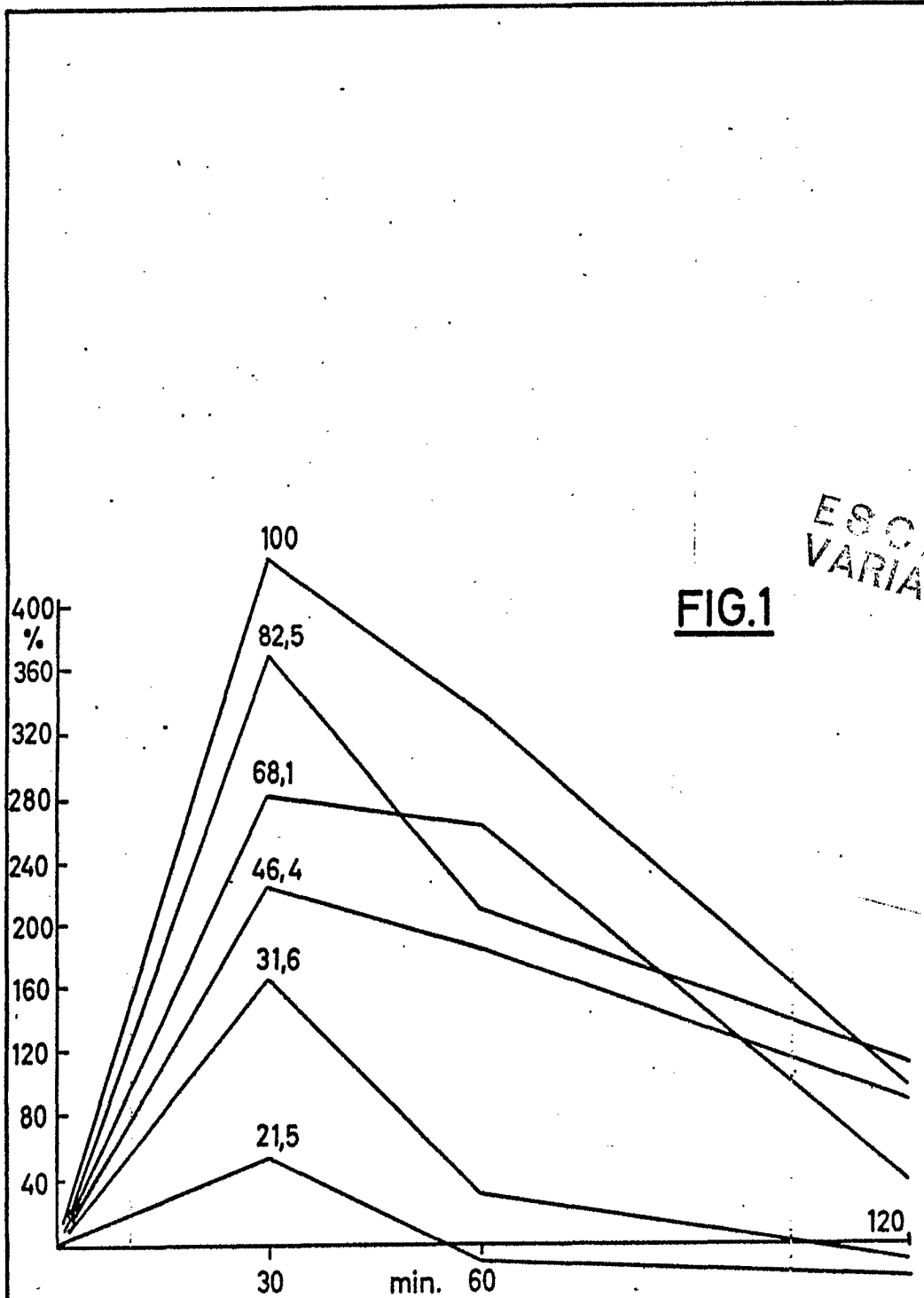
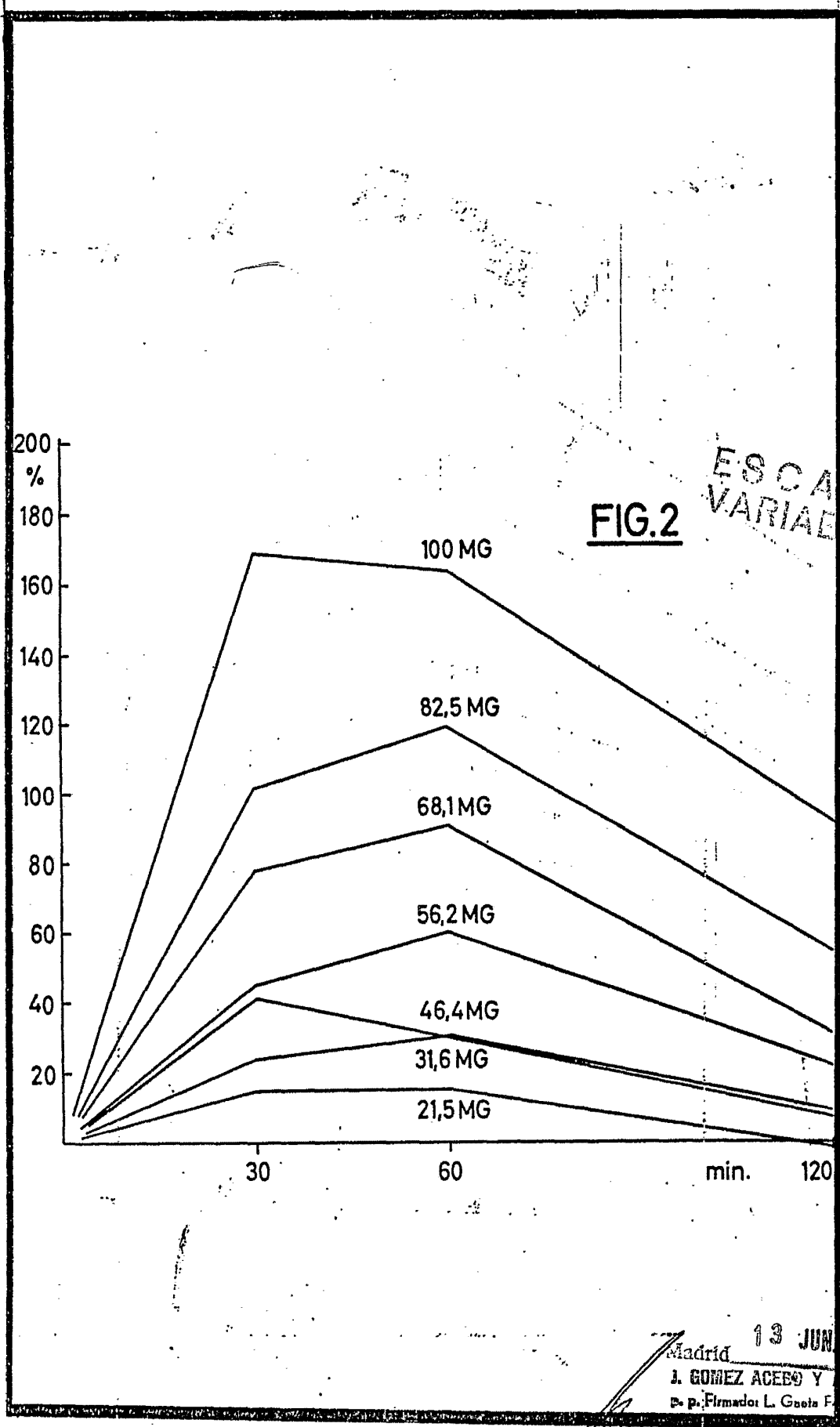


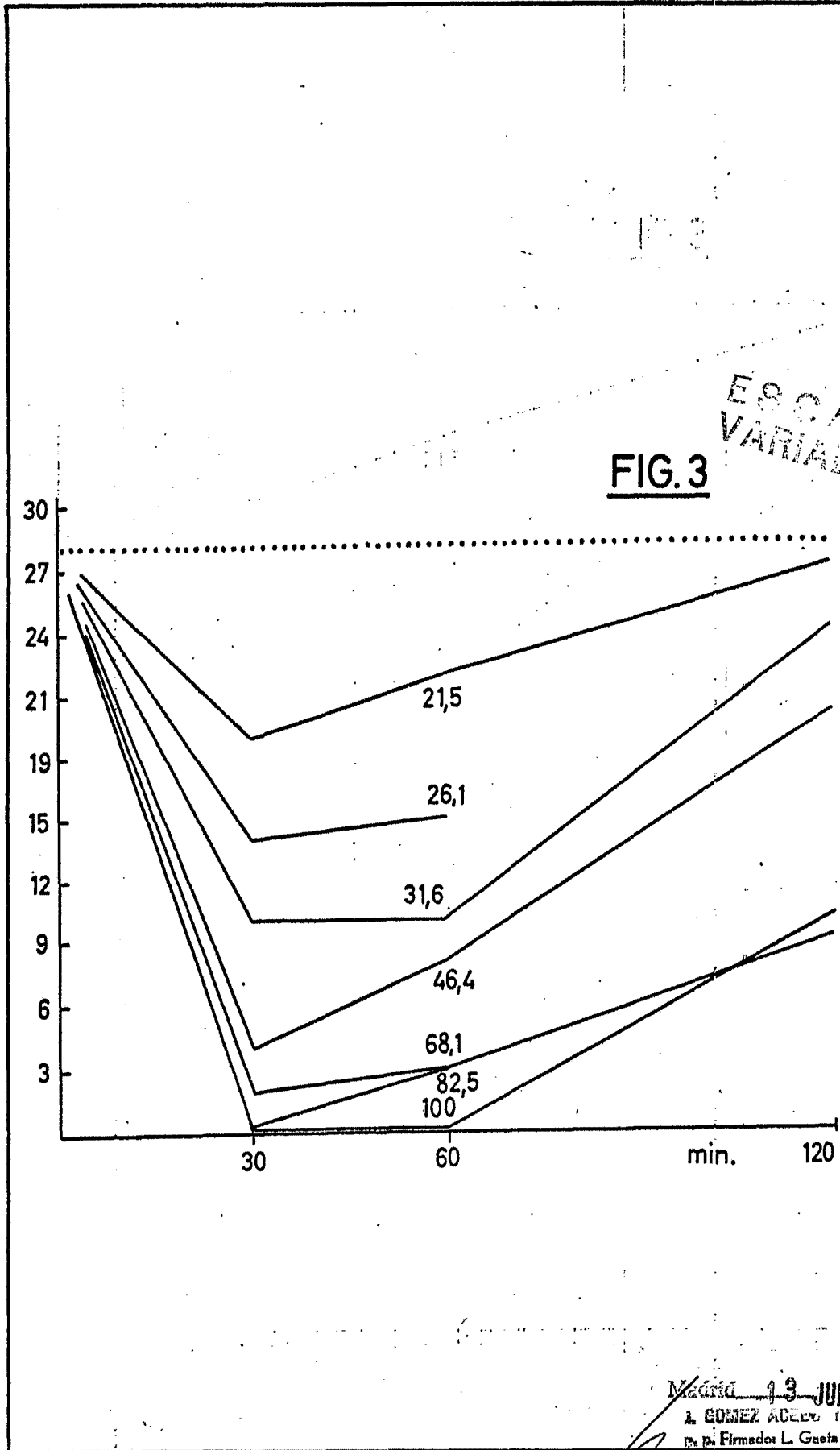
FIG.1

ESCALA VARIABLE

Madrid 13 JUN 1975  
L. GOMEZ ACEBO Y CAÑA  
C/ta. Financ. y Gest. Econ.

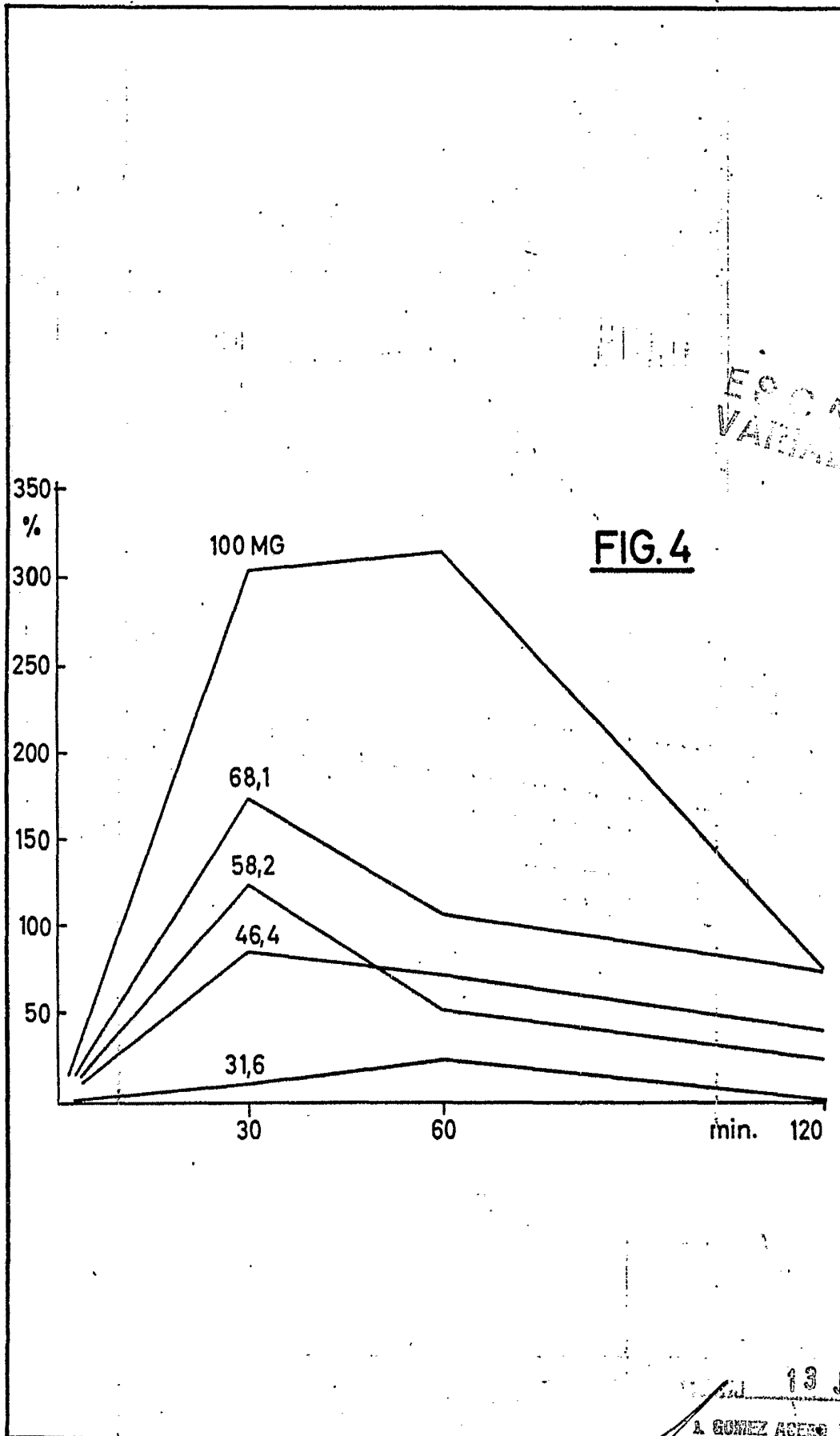


Madrid 13 JUN 1975  
J. GOMEZ ACEBO Y CAJAL  
P. p. Firmador L. Guala F. n.º 1



Madrid 13 JUN 1975

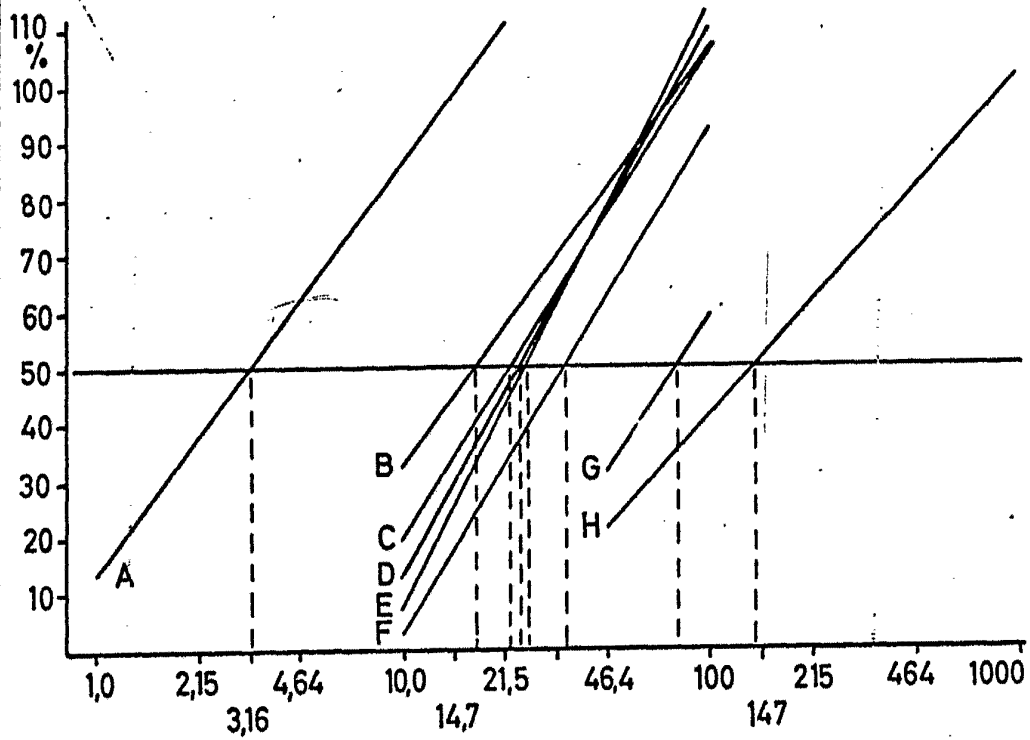
A. GOMEZ ACEBO  
F. Firmador L. Goeta Fernández



E.S. CALA  
VARIANTE

13 JUN. 1975  
A. GOMEZ ACEBO  
Director General de Investigación y Desarrollo

FIG.5



Madrid, 13 JUN. 1975

*[Handwritten signature]*