



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21 443.510	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	16-12-75	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
90675/1972	8-9-72	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 8,10-DIAZA-1-FORMIL-6-HIDROXI-5-METILEN-2-OXABICICLO (4,2,2) DECAN-7,9-DIONA

(Como divisional de la solicitud de patente nº 418.541 de 6 de septiembre de 1.973)

71 SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO, LTD

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

72 INVENTOR (ES)

Takahi Kamiya; Shizuo Maeno y Masahi Hashimoto, todos de nacionalidad japonesa, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

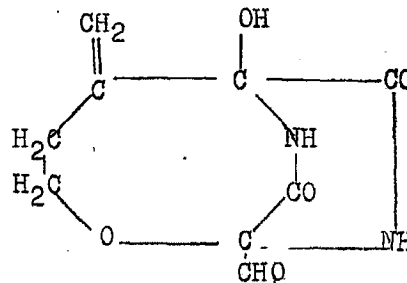
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

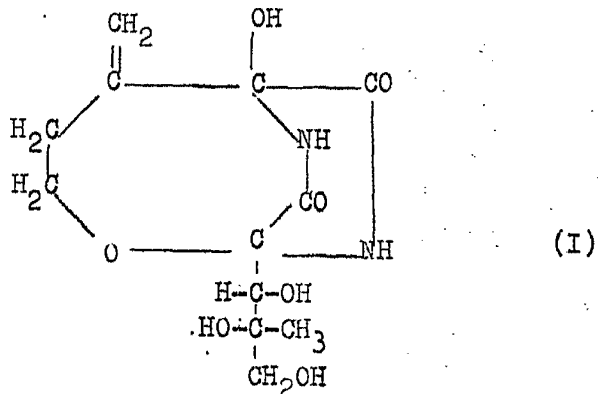
1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
obtención de 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxa-
biciclo [4,2,2]decan-7,9-diona que es activo contra microor-
ganismos o útil como producto intermedio para preparar un com-
5 puesto farmacéutico con una actividad anti-microbiológica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona, co-
mo compuesto nuevo, un derivado de diaza-oxa-biciclododecadienas
de fórmula:

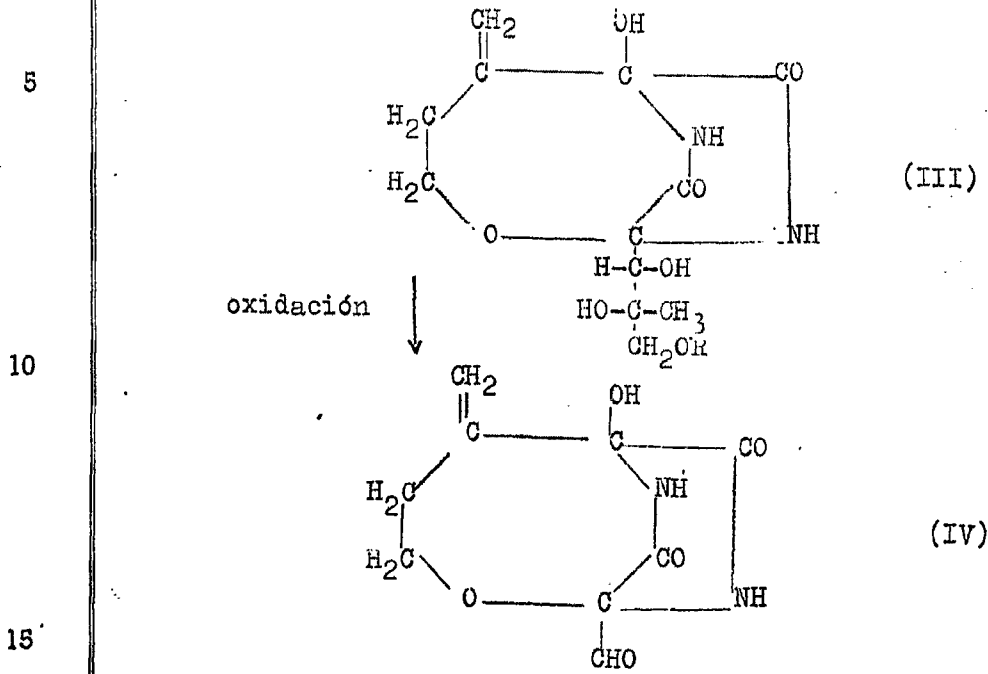


15 El compuesto anteriormente mencionado puede prepararse
según el método explicado a continuación.

Se prepara la 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metil-2-
oxa-biciclo [4,2,2]decan-7,9-diona (IV) haciendo oxidar la
20 biciclomicina (I)



1 o su derivado monoacilo, y el procedimiento se representa por
el siguiente esquema:



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, caproilo, heptanoilo, octanoilo, decanoilo, palmitoilo, o estearoilo, alquenoilo de 2 a 20 átomos de carbono, tales como acrililo, metaacrililo, crotonoilo, oleoilo, linoleoilo, o linolenoilo; ariloilo, tal como benzoilo, toluoilo, xiloilo, o naftoilo; aralcanoilo, tal como fenilacetilo, o fenilpropionilo; aralquenoilo como cinamoilo; carbonilo de anillo heterocíclico como nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-furoilo, 2-tenoilo, benzofuroilo o benzotenoilo; carbonilo de hidrocarburo alifático (por ejemplo, alcanoilo o alquenoilo) sustituido por dicho anillo heterocíclico o anillo heterocíclico fundido con benceno, como 1H

20

25

30

1 (ó 2H) tetrazolilacetilo, tenilacetilo, furilacetilo, 3-benzo-
tiazolilacetilo, 2-oxo-3-benzotiazolilacetilo ó 5-cloro-2-
oxo-3-benzotiazolinilacetilo.

5 El éster monoacilo de biciclomicina citado anteriormen-
te, que ha de usarse como material de partida de esta reacción
se conoce como un éster monoacilo de la sustancia WS-4545 por
la publicación de la solicitud de patente alemana 2.150.593
y puede prepararse según un método descrito en dicha solici-
tud.

10 La oxidación se realiza por un método convencional, por
ejemplo, tratando la biciclomicina (I) o sus derivados mono-
acilo con un agente oxidante, tal como ácido periódico o su
sal (es decir, sal sódica, sal potásica, etc.), tetraacetato
de plomo o similares.

15 El disolvente de la reacción que ha de utilizarse se de-
be determinar de acuerdo con el agente oxidante utilizado.
Por ejemplo, al usarse el ácido periódico o su sal, la reac-
ción se realiza en un disolvente inerte, tal como agua, meta-
nol, etanol, o similar. Al usarse tetraacetato de plomo, la
20 reacción se realiza, preferiblemente bajo condiciones anhi-
dras, en un disolvente inerte, tal como ácido acético, bence-
no, tetrahidrofurano u otro disolvente orgánico inerte a es-
te reactivo.

25 La temperatura de reacción no se limita especialmente y
la reacción suele realizarse con enfriamiento, a temperatura
ambiente o a una temperatura elevada.

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

30 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

1 esta invención, es útil como un producto intermedio para la
preparación de compuestos que tienen actividades farmacéuti-
cas contra los microorganismos.

5 La presente invención está representada por el siguien-
te ejemplo, pero no se limita al mismo.

EJEMPLO 1

10 Se disuelven 3,02 g de biciclomicina en 40 ml de agua
y se agregan 5,57 g de ácido periódico a la solución, mien-
tras se agita durante 3 horas a una temperatura de 0°C. Se
añade a la solución así tratada para llevar a cabo la neutra-
lización, 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
15 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 for-
ma de polvo amorfo. El compuesto objeto se comprobó como si-
gue:

20 El metilhemiacetal obtenido mediante tratamiento del com-
puesto objeto con metanol fue comprobado fisicoquímicamente.

Rendimiento: 0,5 g

p.f.: > 300°C

Análisis para C₁₀H₁₄O₆N₂

Calculado: C, 46,55%; H, 5,47; N, 10,86; CH₃O, 12,02

25 Encontrado: C, 46,53%; H, 5,56; N, 10,63; CH₃O, 11,95

Espectro de absorción infrarroja (nujol):

ν_{\max} : 3400, 3280, 1675 cm⁻¹

Espectro de resonancia nuclear magnética (en solución

d₆-DMSO):

30

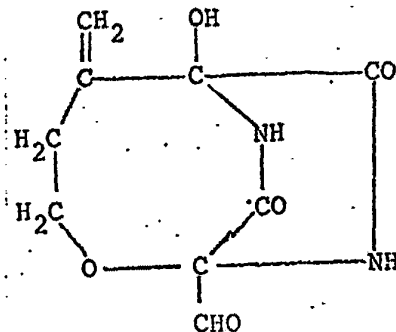
1	<u>τ (ppm)</u>
	7,06 (multiplete, 2H)
	6,70 (singlete, 3H)
	6,30 (multiplete, 2H)
5	5,32 (doblete, 1H, J=8,0 Hz)
	4,95 (singlete, 1H)
	4,63 (singlete, 1H)
	3,49 (doblete, 1H, J=8,0 Hz)
	3,20 (singlete, 1H)
10	2,00 (singlete, 1H)
	1,15 (singlete, 1H)

La hidrazona de 2,4-dinitrofelino 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°C (desc.).

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

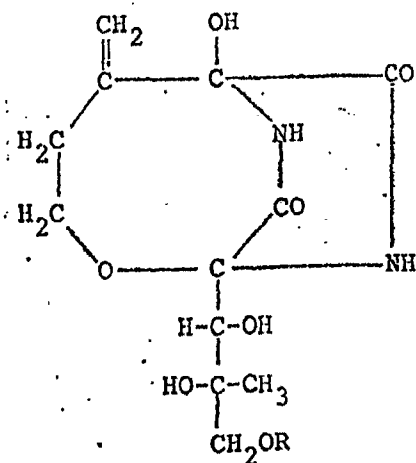
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la obtención de 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxabicyclo [4,2,2]-decan-7,9-diona de fórmula:



que consiste en tratar la biciclomicina o sus derivados monoacilados de fórmula:

[Handwritten signature]
30



5

10

donde R es hidrógeno o un grupo acilo, con un agente oxidante específico de glicoles seleccionado entre ácido peryódico y sus sales y tetraacetato de plomo, a una temperatura comprendida entre temperaturas inferiores a la ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

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 OBTENCION DE 8,10-DIAZA-1-FORMIL-6-HIDROXI-5-METILEN-2-OXABICICLO [4,2,2]-DECAN-7,9-DIONA.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 diciembre 1975

BERNARDO UNGRIA

P.P.,

25

A handwritten signature is present in the bottom left corner, with the number 80 written below it.