

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



COMO DIVISIONAL DE LA  
SOLICITUD DE PATENTE  
Nº 418.541 del 6.9.73

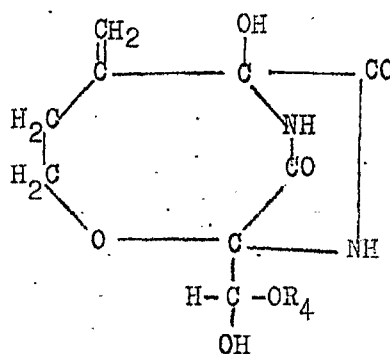
19 ES	21	NUMERO	443.511	10	A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	16.12.75		

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
90675/1972	8.9.72	japonesa
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 PREPARACION DE ACETAL DE 8,10-DIAZA-1-FORMIL-6-HIDROXI-5-METILEN-2-OXA-BICICLO[4,2,2] DECAN-7,9-DIONA		
71 SOLICITANTE (S)		
FUJISAWA PHARMACEUTICAL, CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 3,4-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, OSAKA, Japon.		
72 INVENTOR (ES)		
TAKAHI KAMIYA; SHIZUO MAENO; y MASAHI HASHIMOTO, todos de nacionalidad japonesa. Los cuales cedieron sus derechos a la Compañia Solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURJ.		

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la  
obtención de acetal de 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-meti-  
len-2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona que es activo contra  
5 microorganismos o útil como producto intermedio para preparar  
un compuesto farmacéutico con una actividad anti-microbioló-  
gica.

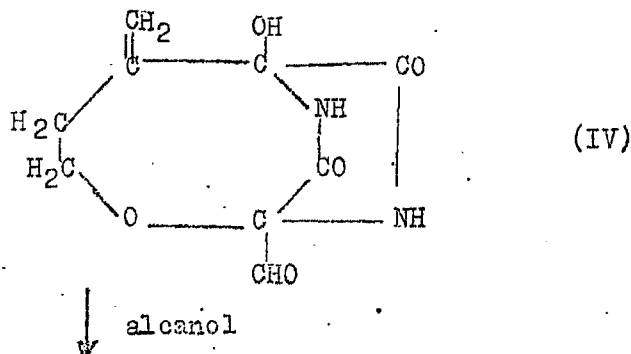
Por consiguiente, la presente invención proporciona, co-  
mo compuesto nuevo, un derivado de diaza-oxabicyclodecanas  
de fórmula:

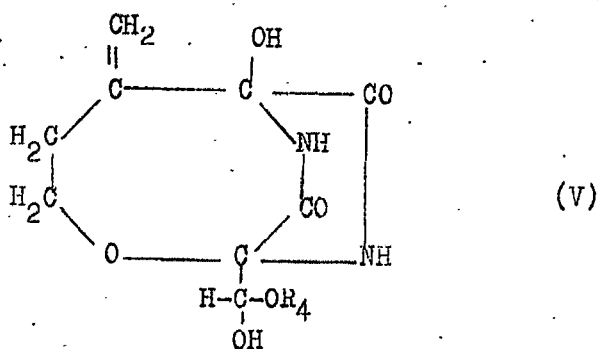


15 donde  $R_4$  es hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

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

20 Se preparan los acetales de 8,10-diaza-1-formil-6-hidro-  
xi-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 re-  
presenta por el siguiente esquema:





donde  $R_4$  es hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

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.

10 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.

15 De una manera semejante a la arriba mencionada, 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.

20 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 productos intermedios para la preparación de compuestos que tienen actividades farmacéuticas contra los microorganismos.

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

#### EJEMPLO 1

30 Se disuelven 3,02 g de biciclomicina en 40 ml de agua y se agregan 5,57 g de ácido periódico 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 neutra-

1 lización, una resina de cambio de aniones, "Amberlite" IR-45  
(Forma OH<sup>-</sup>), ("Amberlite" es una marca registrada), se filtra  
la solución y se lava entonces el filtrado. Se evapora el  
5 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:

El metilhemiactal obtenido mediante tratamiento del  
compuesto objeto con metanol fue comprobado fisicoquímicamen-  
10 te.

Rendimiento: 0,5 g

p.f.: >300°C

Análisis para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>

15 Calculado : C, 46,55; H, 5,47; N, 10,86; CH<sub>3</sub>O, 12,02 %

Encontrado: C, 46,53; H, 5,56; N, 10,63; CH<sub>3</sub>O, 11,95 %

Espectro de absorción infrarroja (nujol):

$\nu_{\max}$ : 3400, 3280, 1675 cm<sup>-1</sup>

Espectro de resonancia nuclear magnética (en solución

20 d<sub>6</sub>-DMSO):

$\tau$  (ppm)

7,06 (multiplete, 2H)

6,70 (singlete, 3H)

6,30 (multiplete, 2H)

25 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)

30 2,00 (singlete, 1H)

1,15 (singlete, 1H)

1 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°C (desc.).

5 EJEMPLO 2

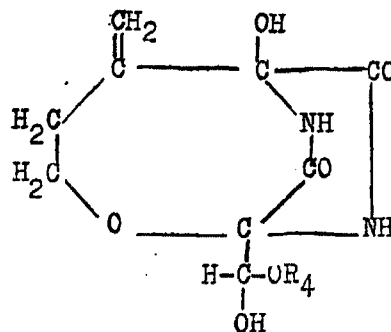
Se disuelven 3,4 g de monoacetato de biciclomicina en 50 ml de agua y se añaden 2,75 g de ácido periódico a la solución.

10 Se obtiene mediante sustancialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 1 el metilhemiacetal 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 obtenido en el Ejemplo 1.

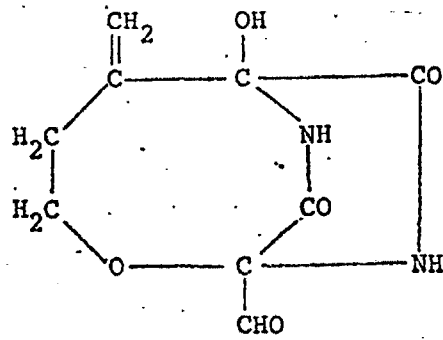
15 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

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



30 donde R<sub>4</sub> es hidrógeno ó un grupo alquilo inferior, que consiste en hacer reaccionar la 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxabiciclo [4,2,2] decan-7,9-diona de la fórmula:



con un compuesto de fórmula:



10 donde R es hidrógeno o un grupo alquilo inferior, a una temperatura comprendida entre temperaturas inferiores a la ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.

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 ACETAL DE 8,10-DIAZA-1-FORMIL-6-HIDROXI-5-METILEN-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 seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 Diciembre 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30

