



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	443.512	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		16-12-75	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
90675/1972	8-9-72	JAPON

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D // A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 8,10-DIAZA-1-HIDROXIMETIL-6-HIDROXI-5-METIL-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

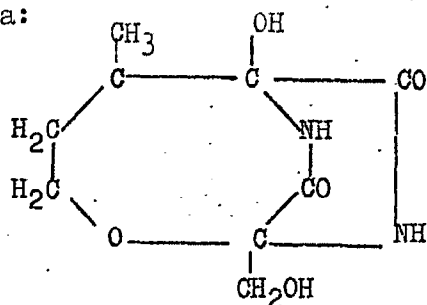
72 INVENTOR (ES)
TAKAHI KAMIYA, SHIZUO MAENO, y MASAHI HASHIMOTO, de nacionalidad japonesa todos.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

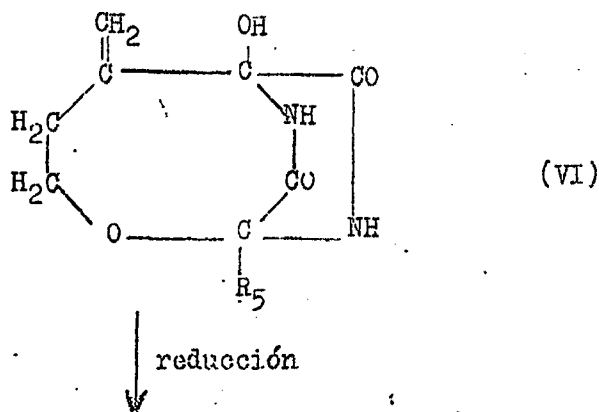
1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de 8,10-diaza-1-hidroximetil-6-hidroxi-5-metil-
2-oxa-biciclo[4,2,2]decan-7,9-diona que es activo contra mi-
croorganismos o útil como producto intermedio para preparar
5 un compuesto farmacéutico con una actividad anti-microbioló-
gica.

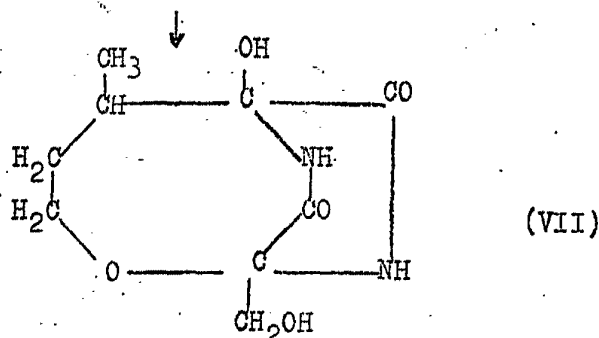
Por consiguiente, la presente invención proporciona,
como compuesto nuevo, un derivado de diaza-oxa-biciclodeca-
diona de fórmula:



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

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





donde R₅ es formilo o -CH(OR₄)OH donde R₄ es hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

10

15

20

En esta reacción, la reducción se realiza mediante un método convencional, por ejemplo, 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 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 como amalgama de sodio, amalgama de aluminio, cinc, hierro o sal ferrosa y agua, solución alcalina o alcohol, tal como metanol, etanol, propanol, o butanol]; cloruro de titanio y ácido clorhídrico; o reducción electrolítica.

25

30

Como ejemplos adecuados de catalizadores en el método de reducción catalítica arriba mencionado, puede existir por ejemplo, el catalizador de platino, como lámina de platino, platino esponjoso, negro de platino, coloide de platino, óxido de platino o alambre de platino; catalizador de paladio como esponjosos de paladio, negro de paladio, óxido de paladio, paladio en carbón vegetal, o coloide de paladio; un catalizador metálico de grupo platino, como iridio, coloide de iridio, óxido de rutenio, coloide de rodio, o rodio en alúmina; catalizador de níquel, como níquel reducido, óxido de níquel, o níquel Raney; catalizador de cobalto, como cobalto

1 reducido, o cobalto Raney; catalizador de hierro como hierro reducido o hierro Raney; catalizador de cobre como cobre reducido, cobre Raney o cobre Ullmann.

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

10 El compuesto reducido se puede aislar y purificar por medio de un método convencional.

15 La 8,10-diaza-1-hidroximetil-6-hidroxi-5-metil-2-oxabicyclo[4,2,2]decan-7,9-diona (VII), obtenida por el método de esta invención, es útil como un producto intermedio para la preparación de compuestos que tienen actividades farmacéuticas contra los microorganismos.

20 La presente invención está representada por el siguiente ejemplo, pero no se limita al mismo.

EJEMPLO 1

25 Se disuelven 0,3 g de metilhemiacetal de 8,10-diaza-1-formil-6-hidroxi-5-metilen-2-oxabicyclo[4,2,2]decan-7,9-diona en 20 ml de metanol y se agita la 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-oxabicyclo[4,2,2]decan-7,9-diona en forma de cristales incoloros.

30 p.f. 198-199°C (desc.)

1

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

Espectro infrarrojo (nujol)

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

Espectro de resonancia nuclear magnética (en D₂O)

5

τ (ppm)

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

8,10 (multiplete, 2H)

7,70 (multiplete, 1H)

6,36 (doblete, 1H, J_{AB} = 11,0 Hz)

10

6,10 (multiplete, 2H)

6,01 (doblete, 1H, J_{AB} = 11,0 Hz)

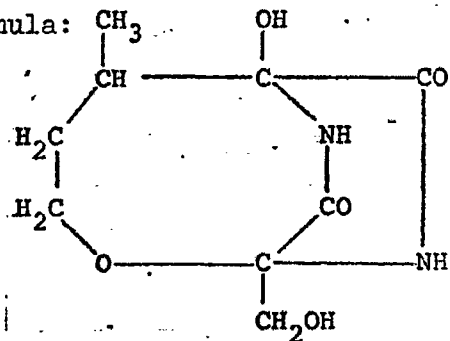
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

REIVINDICACIONES

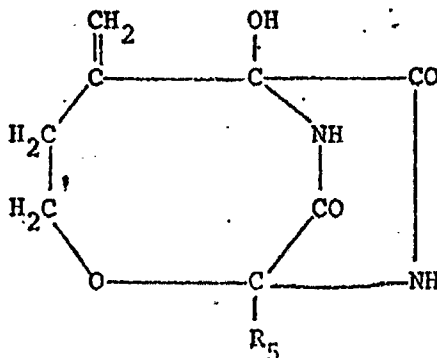
1.- Un procedimiento para la preparación de 8,10-diaza-1-hidroximetil-6-hidroxi-5-metil-2-oxabicyclo [4,2,2]decan-7,9-diona de fórmula:

20



que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

25



30

Handwritten signature

1 donde R₅ es formilo o -CH(OR₄)OH, donde R₄ es hidrógeno
o un grupo alquilo inferior, con un sistema reductor se
leccionado entre un reductor catalítico, un metal y un
ácido, una aleación, un metal o una sal y agua, un com-
5 puesto alcalino, un alcohol, cloruro de titánico y áci-
do clorhidrico o un sistema electrolítico; en un disol-
vente apropiado y a una temperatura comprendida entre -
temperaturas inferiores a la ambiente y el punto de ebu-
llición del disolvente empleado.

10 2.- Se reivindica por último como objeto so-
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se
solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 8,10-
DIAZA-1-HIDROXIMETIL-6-HIDROXI-5-METIL-2-OXABICICLO [4,2,2]
DECAN-7,9-DIONA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de seis pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 16 de diciembre 1975

BERNARDO UNGRIA

P.P.,



20

25



30