

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(10) ES	(11) NOMBRE 455940	(16) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 16. FEB. 1977	

P.- 64.882

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 26 07 106.7	21.2.76	Rep.Fed.Al.

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

(64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,9-DIOXATRICICLO[4,3,1,0 ^{3,7}] DECANOS"

(71) SOLICITANTE (S) KALI-CHEMIE PHARMA GMBH

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Hans-Böckler-Allee 20, 3000 Hannover, República Federal Alemana
--

(72) INVENTOR (ES) Dr. Peter Willibrord Thies, Dipl.-Chem. Akiji Asai y Dr. Samuel David

(73) TITULAR (ES)

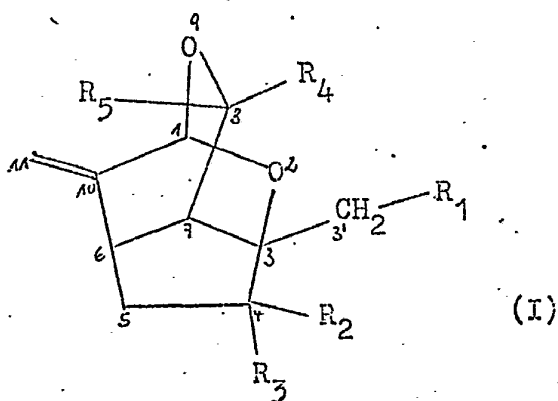
(74) REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

1 La invención se refiere a 2,9-dioxatriciclo[4,3,
1,0^{3,7}]decanos y a un procedimiento para su preparación.

5 Los 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos descri-
tos en las memorias de publicación alemanas 19 61 433,
20 27 890, 21 29 507 y 23 06 118 tienen efectos amortigua-
dores del sistema nervioso central, narcóticos, análogos
a los de los neurolépticos, y vasodilatadores. La solicitud
de patente española Nº 452.174 tiene como objeto otros 2,9-
-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos con intensos efectos anal-
10 gésicos y anoréxicos.

La presente invención se basa en la misión de
proporcionar nuevos 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos
con valiosas propiedades farmacológicas y terapéuticas.

15 Sorprendentemente, por sustitución básica en el
átomo de carbono 3' se han podido obtener con excelente
rendimiento sustancias que son capaces de aumentar signifi-
cativamente no sólo el sueño profundo, sino también el sue-
ño paradójico (sueño REM). Por consiguiente, son objeto de
la invención 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la
20 fórmula general I,

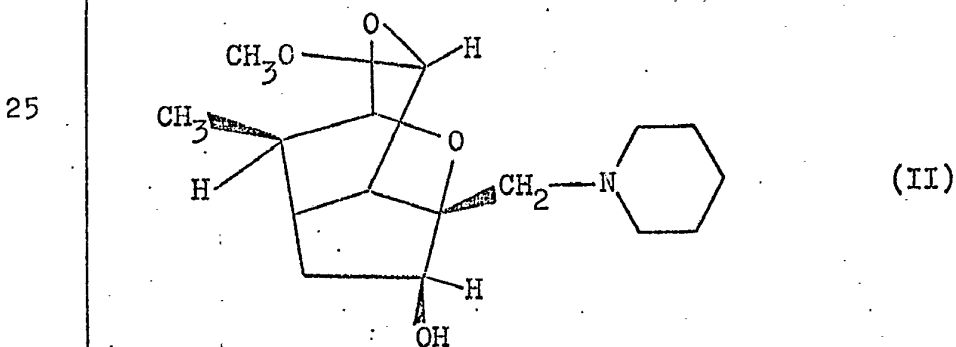


1 en la que R_1 significa un radical amino primario, secunda-
 rio o terciario, R_2 y/o R_3 significan hidrógeno, hidroxí,
 aciloxi y carbamoiloxi, o R_2 y R_3 conjuntamente significan
 5 oxígeno, R_4 ó R_5 significan hidrógeno y alcoxi, pudiendo
 también estar hidrogenada la posición 10, 11, así como sus
 sales con ácidos fisiológicamente inócuos, y un procedi-
 miento para la preparación de tales 2,9-dioxatriciclo[4,3,
 1,0^{3,7}]decanos.

10 Los ventajosos efectos de las sustancias según
 la invención, comprobados en el electroencefalograma de ra-
 tas, sobre el sueño profundo y sobre el sueño paradójico,
 conjuntamente con las demás propiedades sedantes y la toxi-
 cidad muy escasa, satisfacen los requisitos de la más mo-
 derna investigación del sueño.

15 Hasta el momento no existe en el mercado ningún
 somnífero que esté en situación de aumentar el sueño para-
 dójico, esencial para la restitución y recuperación del or-
 ganismo.

20 El efecto sorprendente de las nuevas sustancias
 va a ser ilustrado más detalladamente en el ejemplo del de-
 rivedo piperidínico de la fórmula II:



1 (II) fue investigado farmacológicamente, bajo el número de
ensayo 1973 como clorhidrato, y bajo el número de ensayo
5 2961 como hidrogenotartrato. En el ensayo de exploración
en ratones blancos las sustancias llamaron la atención por-
que ya a partir de 10 mg/kg por vía oral, provocaron de ma-
nera dependiente de la dosis una prolongación considerable,
del tiempo de sueño por hexobarbital, pero sin desarrollar
un efecto anticonvulsivo, como lo hacen los somníferos del
tipo de las benzodiazepinas o de los barbituratos.

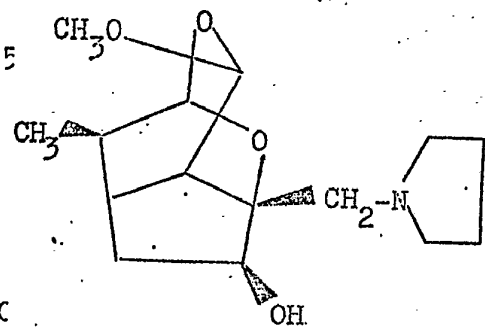
10 En el ensayo de movilidad, la DE_{50} (dosis efecti-
va 50) del efecto amortiguador estaba en 3 mg/kg por vía
oral.

15 Este efecto sedante fue comprobado también en el
ensayo de exploración en ratas. En las fases de sueño de
las ratas, se manifestó entonces el efecto de electroence-
falograma nuevo: fuerte aumento del sueño paradójico y del
sueño profundo con fase de vigilia sólo poco reducida, en
el intervalo de dosis de desde 2,5 a 80 mg/kg por vía oral.
Los efectos fueron comprobados tanto en un tiempo de obser-
20 vación de 4 horas como también en uno de 8 horas.

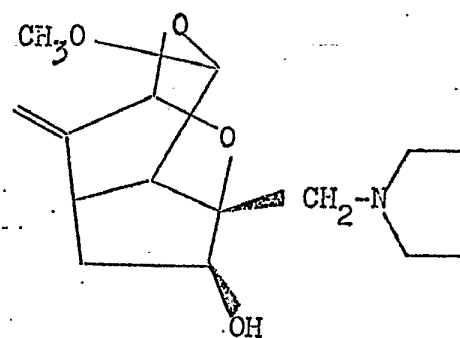
La DL_{50} (dosis letal 50) del clorhidrato es, en
ratones, por vía oral, de 1136 mg/kg, y por vía intraperi-
toneal de 406 mg/kg. También el compuesto 10, 11-deshidro
(IIa), los derivados pirrolidínicos o (III) y (IV), así co-
25 mo el compuesto morfolínico (V) muestran propiedades anélo-
gas.

30

1

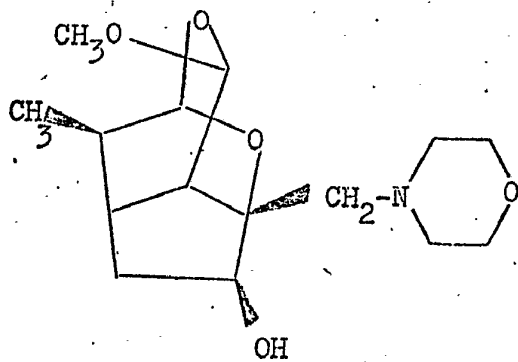


(III) (1971)

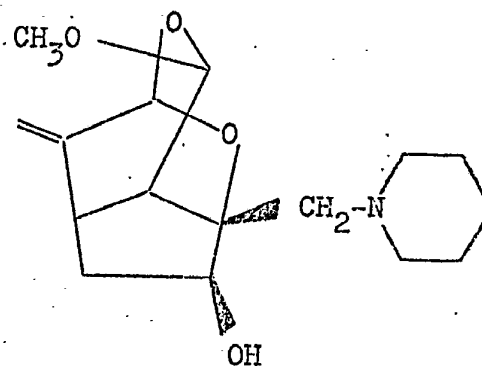


(IV) (2005)

15



(V) (1972)



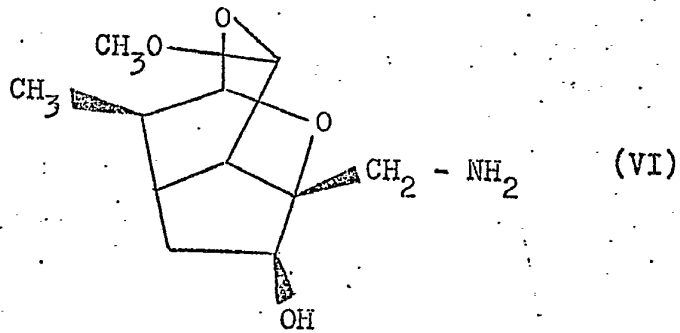
(IIa) (2973)

30

1

Tanto la amina primaria (VI)

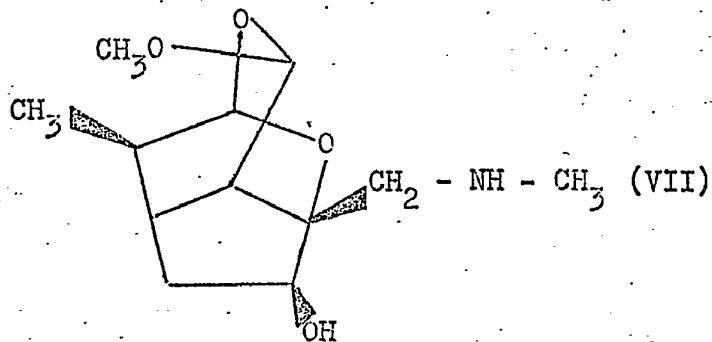
5



10

como también la amina secundaria (VII)

15



20

25

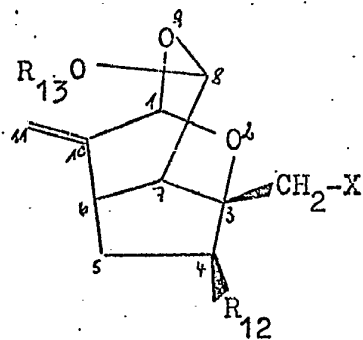
así como los demás compuestos recopilados en las tablas
1 - 6, corresponden al tipo de efecto de I.

La preparación de las aminas terciarias se reali-
za, por el procedimiento según la invención, por una aminó-

30

1 lisis especial de los compuestos halogenados correspondien-
 tes a la fórmula VIII, eventualmente en presencia de cata-
 lizadores, de preferencia con la amina como disolvente, o
 después de dilución con un disolvente aprótico, tal como
 5 por ejemplo dimetilformamida. Las aminas resultantes pueden
 ser transformadas luego en las sales deseadas, eventualmen-
 te después de reducción del doble enlace 10,11, y de trans-
 formación de los sustituyentes en C-4, como está descrito
 en los ejemplos.

10



15

(VIII)

R₁₂ = OH o acetoxi...R₁₃ = alcohilo o aralcohilo

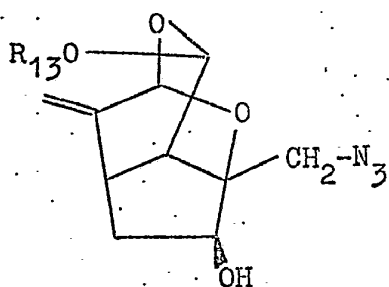
X = I, Br o Cl

20

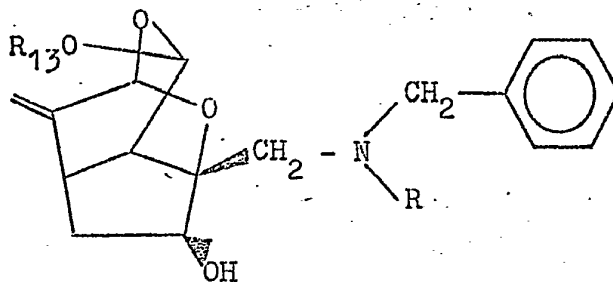
25

La síntesis de las aminas primarias se realiza
 a través de la azida (IX) a partir de (VIII); la reducción
 de la azida para formar la amina primaria se realiza de mo-
 do conocido con hidrógeno en presencia de níquel Raney, o
 también con hidrazina. La preparación de las aminas secun-
 30 darias se realizó a partir del derivado bencilamínico ter-

1 cario (X) por una desbencilación hidrogenolítica. La pre-
 5 paración del derivado dimetilamínico (XI) se realizó a par-
 10 tir de las aminas primarias por metilación reductora median-
 15 te formaldehído.

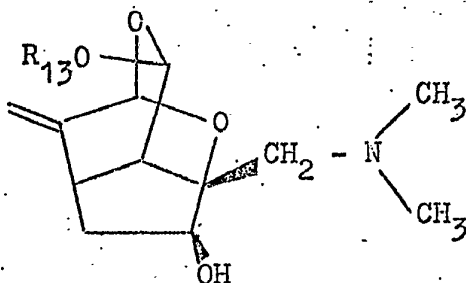


15 (IX) R_{13} = alcoholo, aralcoholo



25 (X) R = alcoholo, R_{13} = alcoholo, aralcoholo

30



(XI) R_{13} = alcoholo, aralcoholo

Los compuestos 3-clorometílico, bromometílico o yodometílico VIII se obtienen por el procedimiento descrito en la DT-OS 21 29 507, dependiendo de que como agente ácido se utilicen los ácidos clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico. La transformación del compuesto 4 β -hidroxílico a través de la 4-decanona para formar el compuesto 4 α -hidroxílico se realiza según el procedimiento descrito en las DT-OS 20 27 890 y 23 06 118, tanto con los compuestos 3-halogenometílicos como también con los compuestos 3-metilamínicos.

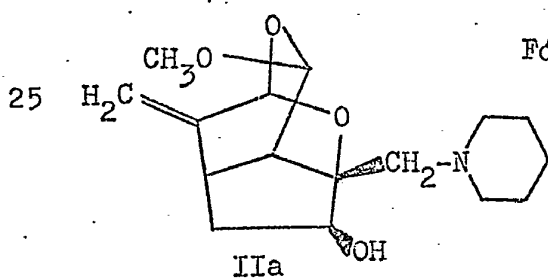
Los valores de rotación indicados en las siguientes tables 1 a 6 son determinados, para las sales, en agua, y para las sustancias libres, en metanol.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de 3-piperidinómetil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-

1 -metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (IIa) a par-
 tir de 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dio-
 xatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (VIII).
 190 g de (VIII) se recogieron conjuntamente con 250 g de
 5 bicarbonato de sodio en 500 ml de piperidina. La carga de
 reacción se calentó durante 4 horas a 150°C, sobre el baño
 de aceite, con refrigeración de reflujo y fuerte agitación,
 y después se enfrió a la temperatura ambiente. Después de
 adición de 1,5 litros de éter, la mezcla se disolvió con
 10 1 litro de agua, después se mezcló con 200 ml de lejía de
 sosa al 40 por ciento, y se agitó. Después de separación
 de la fase etérea, la fase acuosa se extrajo 3 veces con
 500 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos reunidos se
 secaron sobre sulfato de sodio y se clarificaron con carbón
 15 activo. Después de la filtración con succión sobre teorita
 y del lavado posterior con éter, el producto filtrado se
 concentró por evaporación, primero a 50°C en el vacío de
 la trompa de agua, y a continuación a 100°C en el vacío de
 la bomba de aceite, en un evaporador rotatorio, obteniéndose
 20 se 180 g de (IIa) oleoso. Este fue utilizado sin ninguna
 purificación adicional para la obtención de (II).



Fórmula empírica: C₁₆H₂₅NO₄

Peso molecular: 295,38

$[\alpha]_D^{22} = +41,6^\circ$ en metanol

1 De modo análogo al del ejemplo 1 se prepararon las sustancias siguientes (véase también tabla 1):

3-morfolinometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XIII),

5

3-(4-metil-1-piperazinilmetil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XIV),

10

3-pirrolidinometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (IV),

3-pirrolidinometil-4 β -hidroxi-8 α -metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XV),

15

3-(4-fenil-1-piperazinilmetil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XVI),

3-(4-hidroxi etil-1-piperazinilmetil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XVII),

20

3-(N, N', N'-trietiletilendi aminometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XVIII),

25

3-(N-bencil, N-metilaminometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XIX),

3-(N,N-dibencilaminometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XX),

30

3-hexametileniminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-

1 -2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXI),

3-(1-indolinometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXII),

5

3-piperidinometil-4-oxo-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXIII),

10 3-(N,N-dibutilaminometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXIV)

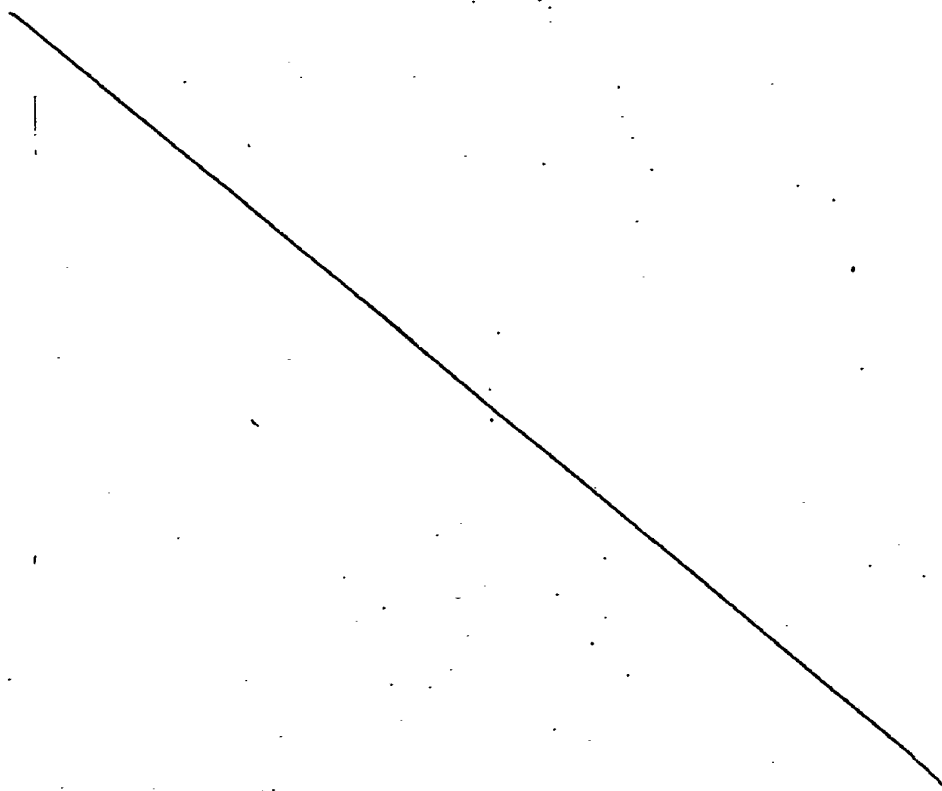
3-[4-(2-piridil)-1-piperazinilmetil]-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXV).

15

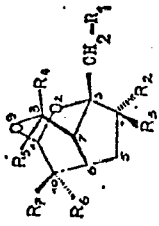
20

25

30



T A B L A 1



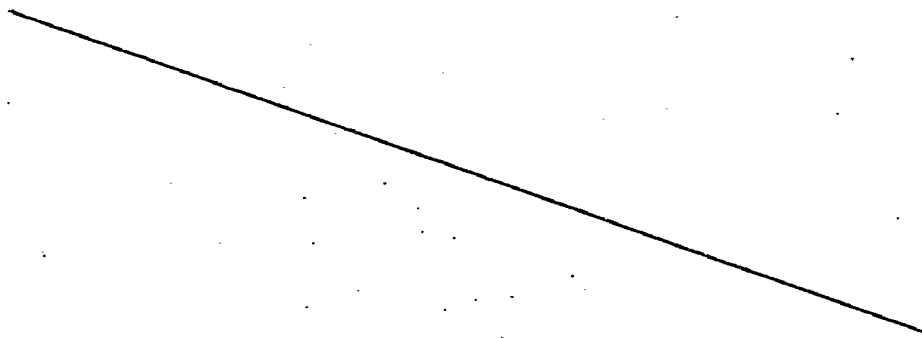
Número de orden	R ₁	R ₂	R ₃	R ₂ + R ₃	R ₄	R ₅	R ₆ + R ₇	Fórmula empírica	Peso molecular	p.f. °C	[α] _D ²²
XIII		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₁₅ H ₂₃ N ₁ O ₁	297,35	< 0	+42
XIV		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₁₆ H ₂₆ N ₁ O ₁	310,40	< 0	+22
IV		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₁₅ H ₂₃ N ₁ O ₁	281,36	76-77	+36
XV		H	OH	-	OCH ₃	H	CH ₂	C ₁₅ H ₂₃ N ₁ O ₁	281,36	< 0	+122
XVI		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₂₁ H ₂₈ N ₁ O ₁	372,46	< 0	0
XVII		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₁₇ H ₂₆ N ₁ O ₂	340,42	< 0	+30
XVIII		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₂₀ H ₃₄ N ₁ O ₁	366,50	< 0	+30
XIX		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₁₉ H ₂₅ N ₁ O ₁	331,41	< 0	+20
XX		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₁₅ H ₂₅ N ₁ O ₁	407,51	< 0	+25
XXI		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₁₇ H ₂₇ N ₁ O ₁	309,41	< 0	+30
XXII		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₁₉ H ₂₃ N ₁ O ₁	329,40	< 0	+32
XXIII		-	-	0	H	OCH ₃	CH ₂	C ₁₆ H ₂₃ N ₁ O ₁	293,35	6 P-24	
XXIV		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₁₈ H ₃₃ N ₁ O ₁	339,44	< 0	
XXV		H	OH	-	H	OCH ₃	CH ₂	C ₂₀ H ₂₈ N ₁ O ₁	373,45	132-132	0

1
5
10
15
20
25
30

1 Ejemplo 2

Preparación alternativa de 3-morfolinometil-4^β-hidroxi-8-
-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano
5 (XIII) a partir de (VIII).

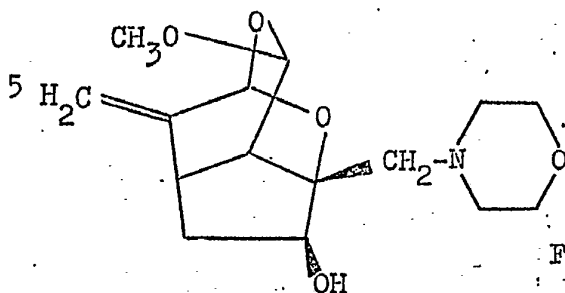
38 g de (VIII) se recogieron conjuntamente con 50 g de yoduro de sodio en 100 ml de morfolina. La carga de reacción se hirvió a reflujo durante 3 horas, y después se enfrió a la temperatura ambiente. Después de la eliminación del
10 disolvente por evaporación, la mezcla se mezcló con 200 ml de ácido clorhídrico 2 N, y después con un poco de metanol, para la disolución. La solución de reacción se extrajo primero dos veces con 100 ml de éter cada vez, para la eliminación de impurezas ácidas y neutras. Esta fase etérea se
15 desechó. Después, la fase acuosa se mezcló con 200 ml de lejía de sosa 2 N, se saturó con cloruro de sodio y a continuación se extrajo 5 veces con 100 ml de éter. El extracto etéreo básico se secó sobre sulfato de sodio, se clarificó con carbón activo y se filtró con succión sobre teorita. Después de concentración en vacío, se obtuvieron 17,92 g
20 de producto oleoso, es decir 61% de la cantidad teóricamente posible.



25

30

1



(XIII)

Fórmula empírica: $C_{15}H_{23}NO_5$

10

Peso molecular : 297,35

$$[\alpha]_D^{22} : + 42^\circ \text{ (en metanol)}$$

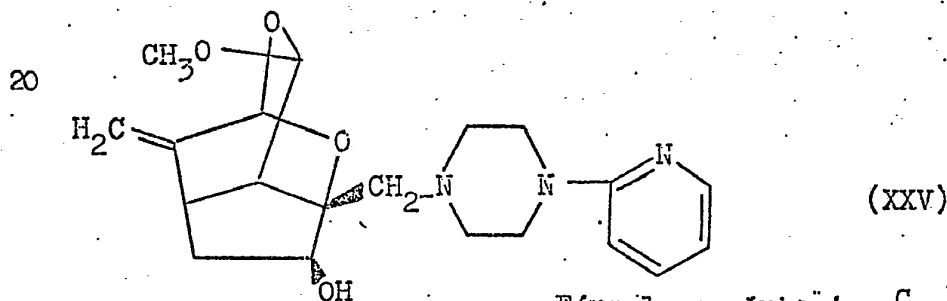
15

Ejemplo 3

Preparación alternativa de 3- $\sqrt{4}$ -(2-piridil)-1-piperazinil-metil- $\sqrt{4}$ -4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0}^{3,7}$ decano (XXV) a partir de (VIII).

38 g de (VIII) se recogieron conjuntamente con 49 g de 1-(2-piridil)-piperazina y 50 g de bicarbonato de sodio en 100 ml de dimetilformamida, y se hirvieron a reflujo durante 8 horas. Después de filtración de la mezcla sobre teo-
 25 ta y de lavado posterior con metanol, el producto filtrado se concentró en vacío. El residuo de la concentración por evaporación se disolvió en 200 ml de metanol y se mezcló con una solución de 8 g de hidróxido de sodio en 10 ml de
 30 agua, después se dejó en reposo durante 10 minutos a la

1 temperatura ambiente. Después de neutralización con ácido
 clorhídrico diluido y de eliminación del disolvente por
 evaporación, el residuo se ajustó a un estado alcalino con
 lejía de sosa 2N y se extrajo con cloroformo. Después de
 5 tratamiento de las fases clorofórmicas con sulfato de so-
 dio y con carbón activo, éstas se filtraron con succión so-
 bre teorita. Después de eliminación del cloroformo por eva-
 poración, el residuo de concentración por evaporación se
 sometió a una cromatografía en columna sobre gel de sílice,
 10 con éter al 50 % en n-hexano como eluyente. Después de la
 concentración del eluato y de la trituración del residuo
 en metanol, cristalizó el producto. Después de filtración
 con succión y de lavado posterior con metanol, se obtuvie-
 ron así 29,0 g de un producto cristalizado blanco, es decir
 15 77,7 % de la cantidad teóricamente posible.



25 Fórmula empírica: $C_{20}H_{27}N_2O_4$

Peso molecular: 373,45

P.f.: 130 - 132 ° C

$[\alpha]_D^{23}$: 0 ° (en metanol)

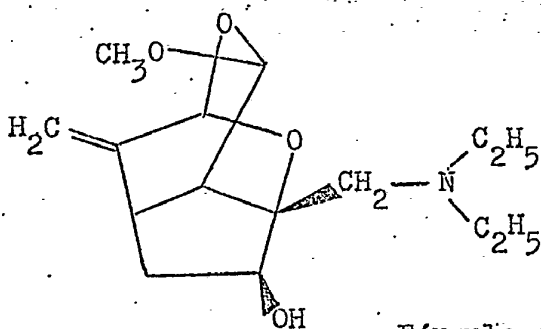
1 Ejemplo 4:

Preparación de 3-(N,N-dietilaminometil)-4 β -hidroxi-8-meto-
xi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXVI) a
5 partir de (VIII).

38 g de (VIII) se recogieron conjuntamente con 50 g de bi-
carbonato de sodio en 200 ml de dietilamina. La carga de
reacción fue dejada reposar en el tubo bomba durante 6 ho-
10 ras a 150°C en el baño de aceite, después enfriada a la tem-
peratura ambiente, y a continuación mezclada con una mezcla
de 4 g de hidróxido de sodio en 10 ml de agua y 100 ml de
metanol. Después de 10 minutos de reposo a temperatura am-
biente, se añadieron a la mezcla 6 ml de ácido acético. Des-
15 pués de eliminación del disolvente por evaporación y del
recubrimiento con 100 ml de éter, la mezcla se disolvió con
200 ml de agua, se mezcló con 40 ml de lejía de sosa al 30
por ciento y se agitó. Después de separación de la fase eté-
rea, la fase acuosa se extrajo posteriormente 3 veces con
20 100 ml de éter cada vez. Las fases etéreas reunidas se seca-
ron sobre sulfato de sodio y se clarificaron con carbón ac-
tivo. Después de filtración con succión sobre teorita y de
lavar posteriormente con éter, el producto filtrado se con-
centró por evaporación, primero a 50°C en el vacío de la
25 trompa de agua y a continuación a 100°C en el vacío de la
bomba de aceite, en un evaporador rotatorio, obteniéndose
32 g de producto oleoso.

1

5



(XXVI)

10

Fórmula empírica.: $C_{15}H_{25}NO_4$

Peso molecular.: 283,37

$$[\alpha]_D^{23} = +48^{\circ} \text{ (en metanol)}$$

15

De modo análogo al del ejemplo 4 se obtuvieron las sustancias siguientes:

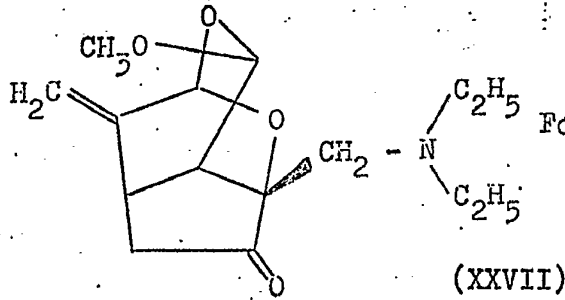
20 3-(N,N-diethylaminometil)-4-oxo-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXVII) a partir de 3-yodometil-4-oxo-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano.

25

30

1

5



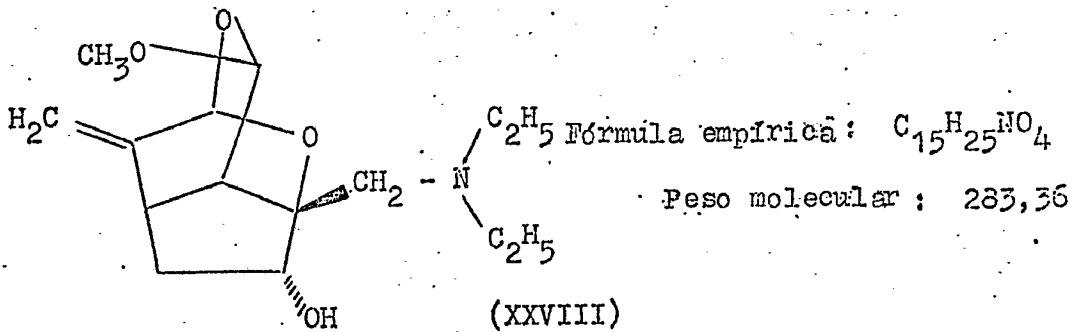
10

15

3-(N,N-di etilaminometil)-4 α -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXVIII) a partir de 3-yodometil-4 α -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano.

20

25



30

1 Ejemplo 5

5 Preparación de 3-piperidinometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-
-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (II) a partir
de (II a).

10 El aparato de hidrogenación se barrió primero durante apro-
ximadamente 10 minutos con nitrógeno, y después durante
aproximadamente 10 minutos con hidrógeno. A continuación
se llenó de hidrógeno. En el matraz de hidrogenación, 100 g
de níquel Raney húmedo se rociaron con metanol y se hidro-
genaron previamente durante alrededor de 2 minutos, con
agitación y ligera sobrepresión a temperatura ambiente.
15 Después de la introducción de la solución de sustancia de
180 g de (IIa) en 250 ml de metanol en el matraz de hidro-
genación, se roció una solución mixta de 20 g de hidróxido
de sodio, que primeramente se había disuelto en un poco de
agua y se había enfriado a la temperatura ambiente, después
se había diluido aproximadamente 5 veces con metanol y se
20 había enfriado a la temperatura ambiente. Con agitación y
ligera sobrepresión, la carga de reacción se hidrogenó du-
rante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente.
Después de cese de la absorción de hidrógeno, la carga de
reacción se filtró sobre teorita a través de un embudo Buch
25 ner, y se lavó posteriormente con metanol. (!El cataliza-
dor no debe secarse! !Peligro de incendio!).

30 Después de adición de 30 ml de ácido acético y de concen-
tración por evaporación a 60°C, y luego enfriamiento a la
temperatura ambiente, el residuo se recogió en éter y se

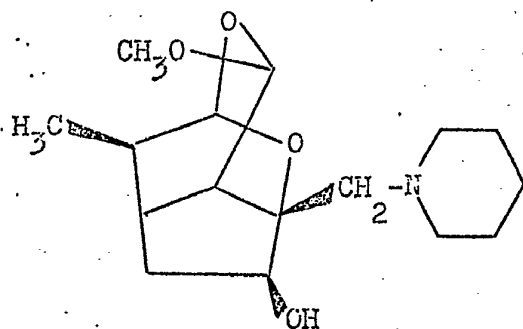
1 empastó con 250 ml de gel de sílice (tamaño de granos 0,2 -
0,5 mm).

5 Después de la eliminación del disolvente por evaporación
a 50°C, el residuo se recogió en n-hexano y a continuación
se concentró por evaporación a 60°C. El residuo se filtró
sobre 500 g de gel de sílice en una columna (tamaño de gra-
nos 0,2 - 0,5 mm) primero con n-hexano (1 litro), después
con dietilamina al 1,5 % en n-hexano.

10

Después de concentración por evaporación a 60°C del produc-
to filtrado se obtuvieron 150 g de (II) oleoso.

15



20

Fórmula empírica: $C_{16}H_{27}NO_4$

Peso molecular: 297,399

$[\alpha]_D^{25} : 0^\circ$ (en metanol)

(II)

25

Según el ejemplo 5 se prepararon las siguientes sustancias
(Véase tabla 2):

30

3-morfolinometil-4β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxa-

- 1 triciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXIX),
- 3-(4-metil-1-piperazinilmetil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXX),
- 5 3-pirrolidinometil-4 β -hidroxi-8 α -metoxi-10 α -metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXXI),
- 10 3-(4-fenil-1-piperazinilmetil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXXII),
- 3-(4-hidroxi etil-1-piperazinilmetil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXXIII),
- 15 3-(N,N',N'-tri etil etil endi aminometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXXIV),
- 3-(N-bencil-N-metil aminometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXXV),
- 20 3-(N,N-dibencil aminometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXXVI),
- 25 3-hexametileniminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXXVII),
- 3-(1-indolinometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXXVIII),
- 30 3-[4-(2-piridil)-1-piperazinilmetil]-4 β -hidroxi-8-metoxi-

1 -10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXXIX),

3-pirrolidinometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XL),

5

3-piperidinometil-4 α -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XLI), a partir de 3-clorometil-4 α -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano,

10

3-(N,N-dibutilaminometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XLII),

15

3-(N,N-dietilaminometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XLIII),
















20

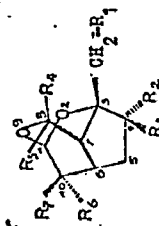
25

30

30 25 20 15 10 5 1

T A B L A 2

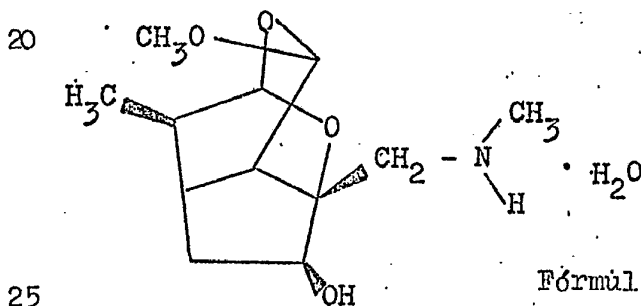
Número de orden	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Fórmula empírica	Peso molecular	P.f. [α] _D ²⁰
XXIX		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₁₅ H ₂₅ N O ₅	299,37	< 0
XXX		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₅	312,41	< 0
XXXI		H	O H	O C H ₃	H	C H ₃	H	C ₁₅ H ₂₅ N O ₄	283,37	< 0
XXXII		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O ₄	334,48	143-144
XXXIII		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O ₅	342,44	< 0
XXXIV		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₂₀ H ₃₆ N ₂ O ₄	368,52	< 0
XXXV		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₁₉ H ₃₇ N O ₄	333,43	< 0
XXXVI		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₂₅ H ₃₁ N O ₄	403,53	< 0
XXXVII		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₁₇ H ₂₉ N O ₄	311,42	< 0
XXXVIII		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₁₉ H ₂₅ N O ₄	331,41	< 0
XXXIX		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₂₀ H ₂₉ N ₂ O ₄	375,47	175-172
XL		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₁₅ H ₂₅ N O ₄	283,37	< 0
XLI		O H	H	H	O C H ₃	H	C A ₃	C ₁₆ H ₂₇ N O ₄	297,38	< 0
XLII		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₁₉ H ₃₅ N O ₄	341,48	< 0
XLIII		H	O H	H	O C H ₃	H	C H ₃	C ₁₅ H ₂₉ N O ₄	285,38	< 0



1 Ejemplo 6

Preparación de 3-(N-metilaminometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-
 -10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano monohidrato
 5 do (XLIV).

16,9 g de 3-(N-bencil-N-metilaminometil)-4 β -hidroxi-8-me-
 toxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano se disol-
 vieron en etanol y se hidrogenaron con 5,0 g de óxido de
 10 paladio e hidrógeno. Duración de la hidrogenación: 2 horas.
 Después del cese de la absorción de hidrógeno, la carga de
 reacción se filtró sobre teorita a través de un embudo Buch-
 ner y se lavó posteriormente con etanol. Después de la con-
 centración por evaporación del producto filtrado, cristali-
 15 zaron en cloroformo/éter 11 g del compuesto desbencilado,
 es decir 84 por ciento de la teoría. Los cristales se la-
 varon con éter y se secaron en aire.



Fórmula empírica: $C_{12}H_{21}NO_4 \cdot H_2O$

Peso molecular: 261,30

P.f. : 161 - 164 ° C

$[\alpha]_D^{22}$: - 25 ° en metanol

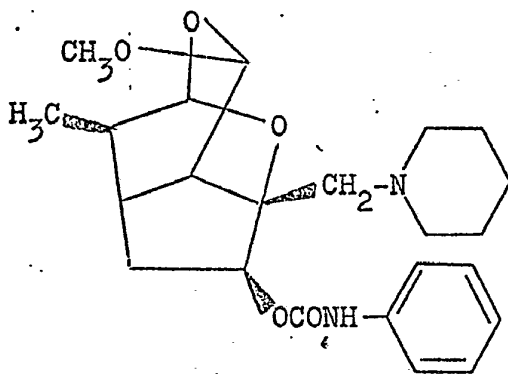
(XLIV)

1 Ejemplo 7

Preparación de 3-piperidinometil-4β-fenilcarbamiloxi-8-
 metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XLV)
 5 a partir de (II).

5,0 g de (II) se disolvieron en 10 ml de cloruro de metile-
 no, se mezclaron con 3 ml de fenilisocianato y 680 mg de
 acetato de fenilmercurio como catalizador, y la masa se
 10 hirvió a reflujo a continuación durante 1-2 horas. Después
 de adición de 5 ml de metanol, la mezcla se concentró por
 evaporación. El residuo se disolvió en éter y se trató con
 sulfato de sodio y con carbón activo.

15 Después de separación por filtración, de lavado posterior
 con éter y de concentración por evaporación, se obtuvieron
 6,27 g de fenilcarbamato cristalino, es decir 90 % de la
 cantidad teóricamente posible.



Fórmula empírica: $C_{23}H_{32}N_2O_5$

Peso molecular: 416,52

P.f. : 81-86 ° C

(XLV)

30

1 De modo análogo al del ejemplo 7 se prepararon las siguientes sustancias (véase también Tabla 3):

5 3-hexametileniminometil-4 β -etilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XLVI),

10 3-[4-(para-clorobenzhidril)-1-piperazinilmetil]-4 β -etilcarbamoil-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XLVII),

3-(4-metil-1-piperazinilmetil)-4 β -fenilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XLVIII),

15 3-[4-(2-etilcarbamoiloxi etil)-1-piperazinilmetil]-4 β -etilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XLIX),

20 3-[4-(piridil-2)-1-piperazinilmetil]-4 β -etilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (L),

3-(4-metil-1-piperazinilmetil)-4 β -etilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LI),

25 3-(N,N',N'-tri etilendi aminometil)-4 β -etilcarbamoil-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LII),

30 3-pirrolidinometil-4 β -isopropilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LIII),

- 1 3-piperidinometil-4 α -alilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metil-
-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LLV),
- 5 3-piperidinometil-4 α -isopropilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-me-
til-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LV),
- 3-piperidinometil-4 β -etilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-
-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LVI),
- 10 3-piperidinometil-4 β -isopropilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-me-
tilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LVII),
- 3-(N,N-dietilaminoetil)-4 β -alilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-
metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LVIII),
- 15 3-piperidinometil-4 β -alilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-
2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LIX).

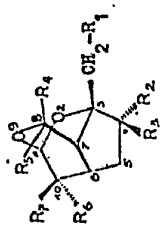
20

25

30

1
5
10
15
20
25
30

T A B L A 3



Número de orden	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R6 + R7	Fórmula empírica	Peso molecular	P. f. °C.	[α] D
XLVI		H	OCNH-C2H5	H	OCCH3	-	-	CH2	C20H32N2O5	380,48	42-47	+22
XLVII		H	OCNH-C2H5	H	OCCH3	-	-	CH2	C21H34N2O5	560,08	< 0°	
XLVIII		H	OCNH-C2H5	H	OCCH3	-	-	CH2	C23H32N2O5	430,51	156-160	
XLIX		H	OCNH-C2H5	H	OCCH3	H	CH3	-	C23H40N2O5	484,58	< 0°	
L		H	OCNH-C2H5	H	OCCH3	-	-	CH2	C23H32N2O5	444,52	0-4	+30
LI		H	OCNH-C2H5	H	OCCH3	-	-	CH2	C19H31N2O5	381,46	4	+38
LII		H	OCNH-C2H5	H	OCCH3	H	CH3	-	C23H41N2O5	439,58	< 0	
LIII		H	OCNH-C2H5	H	OCCH3	-	-	CH2	C19H30N2O5	366,46	123-125	+29
LIV		OCNH-CH2-CF=CF2	H	OCCH3	H	OCCH3	CH3	-	C20H32N2O5	380,48	< 0	
LV		OCNH-CH2-CF=CF2	H	OCCH3	H	OCCH3	CH3	-	C20H34N2O5	382,49	< 0	
LVI		H	OCNH-C2H5	H	OCCH3	-	-	CH2	C18H30N2O5	366,45	< 0	
LVII		H	OCNH-C2H5	H	OCCH3	-	-	CH2	C20H32N2O5	380,48	< 0	
LVIII		H	OCNH-C2H5	H	OCCH3	-	-	CH2	C20H30N2O5	378,46	< 0	
LIX		OCNH-CH2-CF=CF2	H	OCCH3	H	OCCH3	-	CH2	C19H30N2O5	366,45	< 0	

1 Ejemplo 8

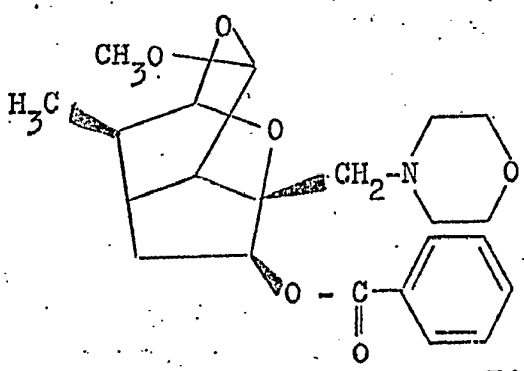
Preparación de 3-morfolinometil-4 β -benzoiloxi-8-metoxi-10-
5 -metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (IX) a partir de
(V).

3,73 g de (V) se disolvieron en 15 ml de piridina, se mez-
claron con 7,05 g de anhídrido de ácido benzoico y se hir-
vieron a reflujo durante dos horas. Después de adición de
10 cloroformo, la mezcla se agitó frente a una solución de car-
bonato sódico 2 N. La fase orgánica se lavó 1 vez con agua,
y las fases acuosas se extrajeron individualmente dos veces
con cloroformo. Los extractos orgánicos se trataron con sul-
fato de sodio y con carbón activo, y se filtraron sobre teo-
15 rita. Después de concentración del producto filtrado por
evaporación, el residuo se sometió a una cromatografía en
columna sobre gel de sílice, con 50 por ciento de éter en
n-hexano como eluyente. Después de concentración por evapo-
20 ración del eluato, se cristalizaron en isopropanol 2,9 g
de benzoato de (V), es decir 57 % de la cantidad teóricamen-
te posible.

25

30

1
5
10
15



(LX)

Fórmula empírica: $C_{22}H_{29}NO_6$

Peso molecular: 403,45

P.f.: 120 - 121 ° C

$[\alpha]_D^{22}$: + 60 ° en metanol

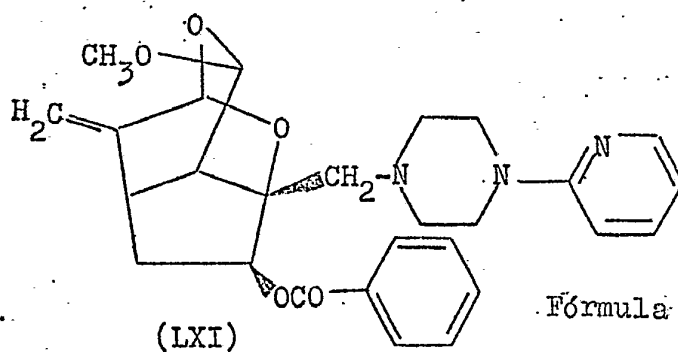
20
25
30

De modo análogo al del ejemplo 8 se prepararon las siguientes sustancias:

3-[4-(piridil-2)-1-piperazinilmetil]-4-β-benzoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXI).

1

5

Fórmula empírica: $C_{27}H_{31}N_3O_5$

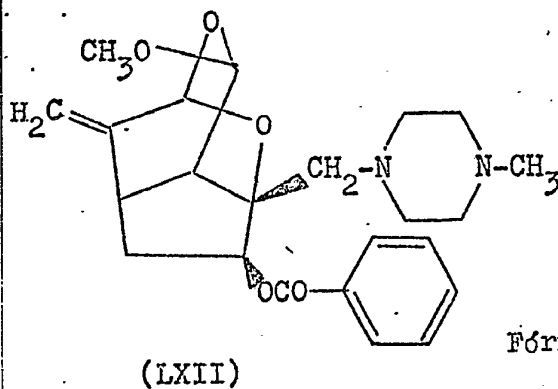
Peso molecular: 477,54

10

15

3-(4-metil-1-piperazinilmetil)-4 β -benzoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXII)

20

Fórmula empírica: $C_{25}H_{31}N_2O_5$

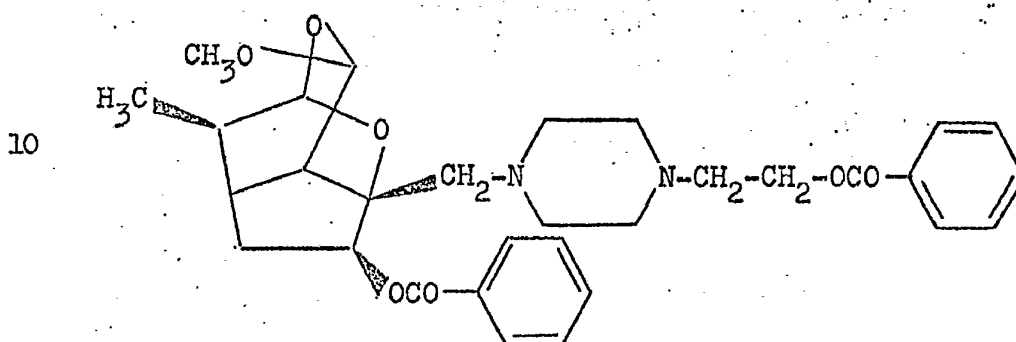
Peso molecular: 416,09

P.f.: 99 - 102 ° C

30

1 3-[4-(2-benzoiloxi etil)-1-piperazinilmetil]-4 β -benzoiloxi-
 -8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano
 (LXIII)

5



(LXIII)

Fórmula empírica: $C_{31}H_{38}N_2O_7$

15

Peso molecular: 550,63

20

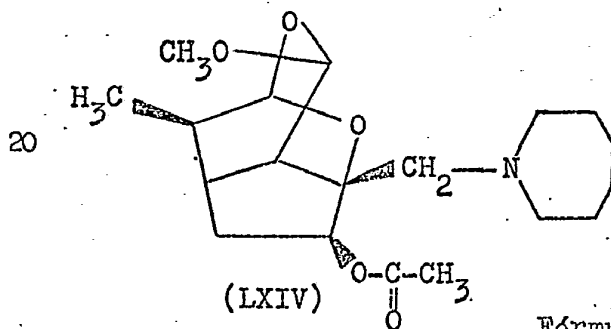
Ejemplo 9

25 Preparación de 3-hexametileniminometil-4 β -acetoxi-8-meto-
 xi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXIV) a
 partir de 3-hexametileniminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-
 -metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano.

30 3 g de 3-hexametileniminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-me-
 til-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano se disolvieron en
 6 ml de anhídrido de ácido acético y la carga de reacción

1 se dejó en reposo durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de adición de cloroformo, la mezcla se agitó frente a solución de carbonato sódico 2 N. La fase orgánica se lavó una vez con agua. Luego las dos fases acuosas
 5 se extrajeron individualmente 2 veces con cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se trataron con sulfato de sodio y con carbón activo. Después de filtración con succión y de concentración por evaporación, el residuo de concentración por evaporación se sometió a cromatografía de columna sobre óxido de aluminio, primero con éter al 50 % en
 10 n-hexano, después con éter solo, y por último con adición de metanol al 10 % en éter. Después de concentración del eluato se obtuvieron 2,2 g de acetato oleoso, es decir 67,8 % de la cantidad teóricamente posible.

15



Fórmula empírica: $C_{19}H_{31}NO_5$

25

Peso molecular: 337,44

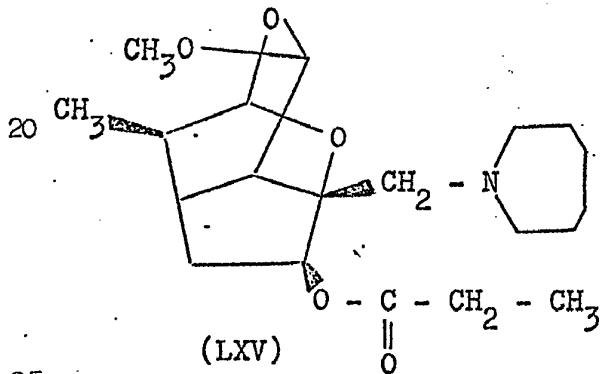
$[\alpha]_D^{22}$: $\pm 0^\circ$ en metanol

30

1 Ejemplo 10

Preparación de 3-hexametileniminometil-4 β -propioniloxi-8-
-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXV).

5 2,74 g de 3-hexametileniminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-
metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano se disolvieron
en 6 ml de anhídrido de ácido propiónico y se dejaron en
10 de adición de cloroformo, la mezcla se agitó frente a solu-
ción de carbonato sódico 2 N. La fase orgánica se trató con
sulfato de sodio y con carbón activo. Después de separación
por filtración y de concentración de la fase orgánica, se
15 obtuvieron 950 mg de propionato, que cristalizó en isopro-
panol. Es decir 29,4 % de la cantidad teóricamente posible.



Fórmula empírica: C₂₀H₃₃NO₅

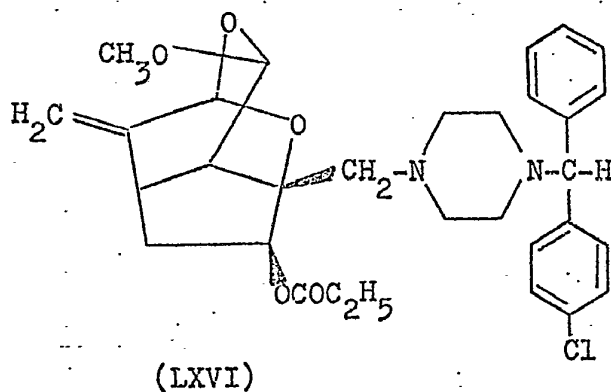
Peso molecular: 367,47

P.f. : 52 - 54 ° C

$\left[\alpha \right]_{D}^{22} : \pm 0^{\circ}$ en metanol

1 Según el ejemplo 10, se preparó la sustancia siguiente:

3- β -[4-(para-clorobenzhidril)-1-piperazinilmetil]-4- β -propio-
 5 niloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXVI).



Fórmula empírica: $C_{31}H_{37}N_2ClO_5$

Peso molecular: 552,78

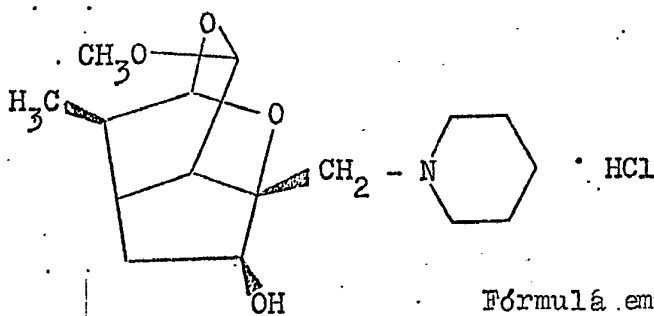
25 Ejemplo 11

Preparación de clorhidrato de 3-piperidinometil-4- β -hidro-
 xi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano
 (LXVII) a partir de (II).

30 5 g de (II) se disolvieron en 50 ml de éter. A través de la

1 solución se hizo pasar HCl gaseoso seco, hasta que ya no se
 formó ningún precipitado. Después de separación del éter
 por decentación, el precipitado se recogió en éter exento
 de HCl y se agitó. Después de filtración con succión, de
 5 lavado posterior con éter y de secado, se obtuvieron 5,4 g
 de clorhidrato cristalino, es decir 97 % de la cantidad
 teóricamente posible.

10



(LXVII)

Fórmula empírica: $C_{16}H_{28}NClO_4$

Peso molecular: 333,86

20

P.f. : 182 - 188 ° C

$$[\alpha]_D^{22} : -18^\circ \text{ en metanol}$$

25 Según el ejemplo 11, se prepararon las sustancias siguientes
 (véase también Tabla 4):

clorhidrato de 3-pirrolidinometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-
 metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXVIII),

30

1 clorhidrato de 3-morfolinometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXIX),

5 diclorhidrato de 3-(4-fenil-1-piperazinilmetil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXX),

10 clorhidrato de 3-hexametileniminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXI),

15 clorhidrato de 3-piperidinometil-4 β -fenilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXII),

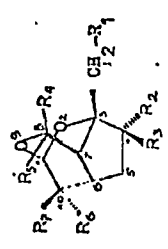
20 clorhidrato de 3-hexametileniminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXIII),

25 clorhidrato de 3-(1-indolinometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXIV),

30 clorhidrato de 3-(1-indolinometil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXV),

diclorhidrato de 3-[4-(para-clorobenzhidril)-1-piperazinilmetil]-4 β -etil-carbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXVI).

1
5
10
15
20
25
30



T A B L A 4

Número de orden	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₆ + R ₇	Fórmula empírica	Peso molecular	P.f. °C	22 a D
LXVIII		H	OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	—	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₄	319,83	198-204	-13
LXIX		H	OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	—	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₅	333,83	175-180	-28
LXX		H	OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	—	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₄	447,40	148-150	-36
LXXI		H	OH	H	OCH ₃	—	—	CH ₂	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₄	345,82	220-230	0
LXXII		H	OCONH-C ₆ H ₅	H	OCH ₃	H	CH ₃	—	C ₂₃ H ₃₃ N ₂ O ₅	452,98	240-250	0
LXXIII		H	OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	—	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₄	347,82	184-188	0
LXXIV		H	OH	H	OCH ₃	—	—	CH ₂	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄	365,85	200-205	0
LXXV		H	OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	—	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₄	367,82	140-150	0
LXXVI		H	OCONH-C ₂ H ₅	H	OCH ₃	—	—	CH ₂	C ₃₁ H ₄₀ N ₂ O ₅	647,02	2350	+18

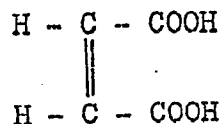
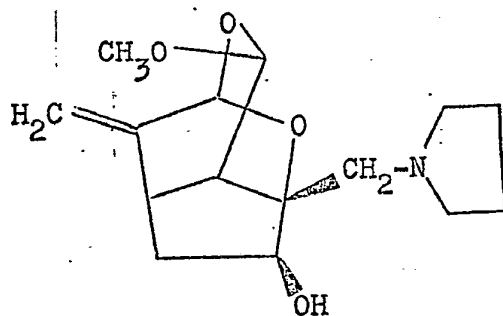
* FR. H. L. M. O. 127

1 Ejemplo 12

Preparación de hidrógenomaleato de 3-pirrolidinometil-4,4-hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXVII) a partir de (IV).

3,3 g de (IV) se disolvieron en 20 ml de éter y se mezclaron con una solución de 1,4 g de ácido maleico en éter. Después de separación del disolvente por decantación, el residuo se recogió en éter y se trituroó. Después de filtración con succión, de lavado posterior con éter y de secado, se obtuvieron 4,4 g de maleato de (IV), es decir 90,2 % de la cantidad teóricamente posible.

15



20

Fórmula empírica: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_8$

(LXXVII)

Peso molecular: 397,43

25

P.f.: 155 - 157 ° C

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{22} : + 8^{\circ} \text{ en metanol}$$

30

1 De modo análogo al del ejemplo 12, se prepararon las sustancias siguientes (véase Tabla 5):

5 dihidrógenomaleato de 3-(4-metil-1-piperazinilmetil)-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXVIII),

10 hidrógenomaleato de 3-pirrolidinometil-4 β -hidroxi-8 α -metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXIX),

15 dihidrógenomaleato de 3-[4-(para-clorobenzhidril)-1-piperazinilmetil]-4 β -etil-carbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXX),

20 dihidrógenomaleato de 3-(4-metil-1-piperazinilmetil)-4 β -fenilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXXI),

25 dihidrógenomaleato de 3-[4-(2-hidroxi etil)-1-piperazinilmetil]-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXXII).

25

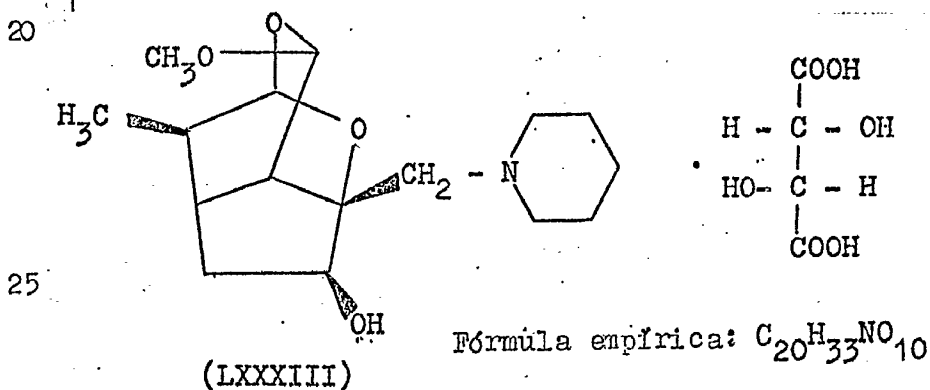
30

1 Ejemplo 13

Preparación de hidrógenotartrato de 3-piperidinometil-4-hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (LXXXIII) a partir de (II).

10 150 g de (II) se disolvieron en 150 ml de etanol, luego se mezclaron con 75,0 g de ácido L (+) -tartárico, que se habían disuelto a aproximadamente 60°C en 525, 35 ml de etanol.

Al concentrar por evaporación a 60°C la solución inicialmente transparente, se separó por cristalización el hidrógenotartrato de (II). Después de concentración se recogieron los cristales en éter, luego se filtró con succión a través de un embudo Büchner y se lavó posteriormente con éter. Después de secado en vacío a 50°C se obtuvieron 203,6 g de hidrógenotartrato de (II) blanco, cristalino, es decir 91 % de la cantidad teóricamente posible.



.. Peso molecular: 447,46

P.f. : 178 ° C (Kofler, no corregido)

30

$[\alpha]_D^{20}$: - 5,4 ° en agua

1 De modo análogo al del ejemplo 13 se prepararon las sustancias siguientes (véase también Tabla 6):

5 dihidrógenotartrato de 3- $\sqrt{4}$ -(para-clorobenzhidril)-1-piperazinilmetil $\sqrt{7}$ -4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^{3,7}}$ decano (LXXXIV),

10 dihidrógenotartrato de 3- $\sqrt{4}$ -(para-clorobenzhidril)-1-piperazinilmetil $\sqrt{7}$ -4 β -etil-carbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^{3,7}}$ decano (LXXXV),

15 dihidrógenotartrato de 3- $\sqrt{4}$ -(para-clorobenzhidril)-1-piperazinilmetil $\sqrt{7}$ -4 β -propioniloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^{3,7}}$ decano (LXXXVI),

20 trihidrógenotartrato de 3- $\sqrt{4}$ -(2-piridil)-1-piperazinilmetil $\sqrt{7}$ -4 β -benzoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^{3,7}}$ decano (LXXXVII),

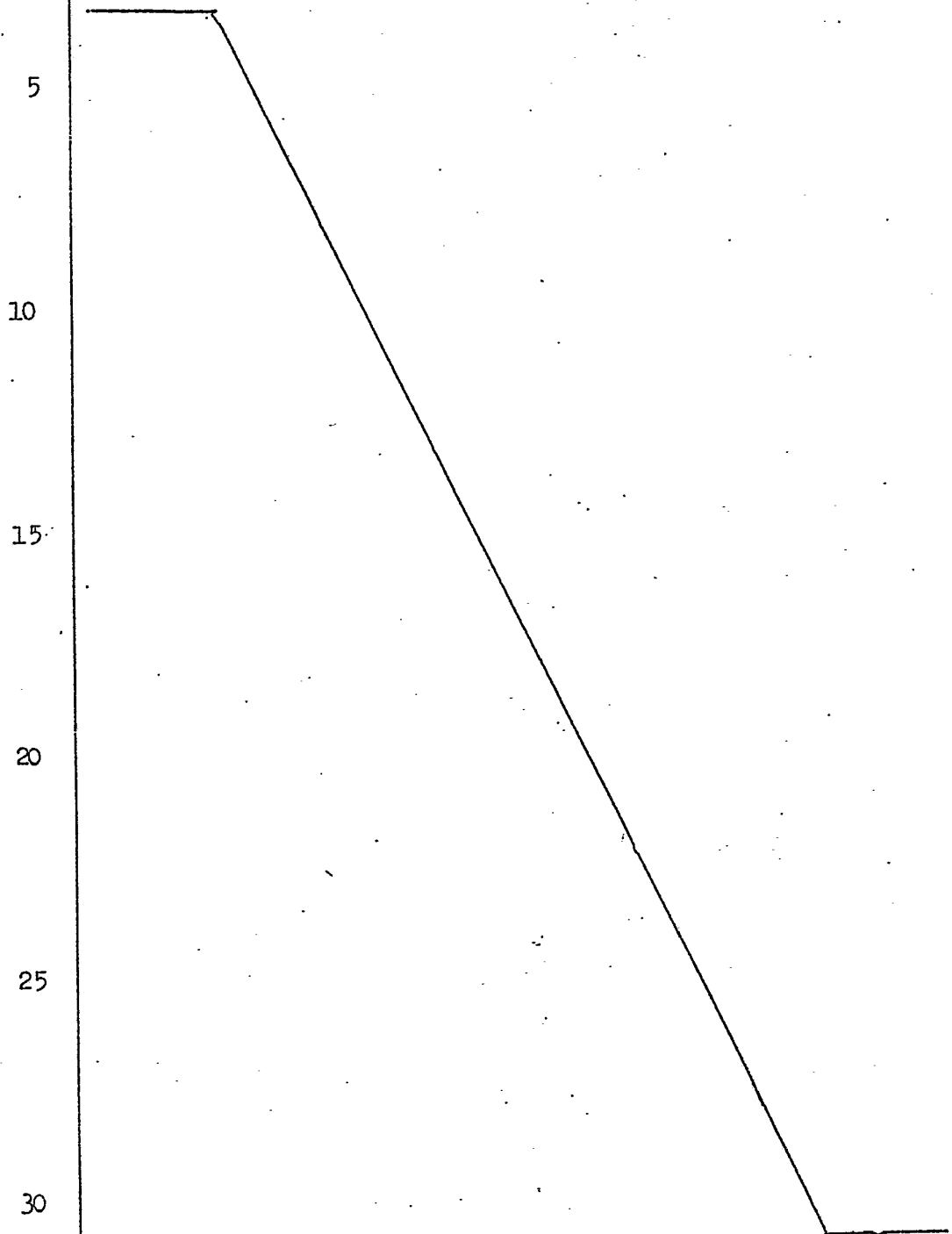
25 dihidrógenotartrato de 3-(4-metil-1-piperazinilmetil)-4 β -benzoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^{3,7}}$ decano (LXXXVIII),

30 dihidrógenotartrato de 3- $\sqrt{4}$ -(2-etilcarbamoiloxi-1-piperazinilmetil $\sqrt{7}$ -4 β -etil-carbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^{3,7}}$ decano (LXXXIX),

35 dihidrógenotartrato de 3-(N,N',N'-trietil-etilendiaminometil)-4 β -etilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^{3,7}}$ decano (XC),

- 1 hidrógenotartrato de 3-piperidinometil-4 α -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XCI),
- 5 hidrógenotartrato de 3-piperidinometil-4 α -isopropilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XCII),
- 10 hidrógenotartrato de 3-N,N-dietilaminometil-4 α -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XCIII),
- 15 hidrógenotartrato de 3-piperidinometil-4 α -alilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XCIV),
- 20 hidrógenotartrato de 3-N,N-dietilaminometil-4 α -alilcarbamoiloxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XCV),
- 25 hidrógenotartrato de 3-N,N-dietilaminometil-4-oxo-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XCVI),
- hidrógenotartrato de 3-morfolinometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XCVII),
- 30 hidrógenotartrato de 3-piperidinometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XCVIII),
- hidrógenotartrato de 3-pirrolidinometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XCIX),

1 hidrógenotartrato de 3-N,N-dibutileminometil-4 β -hidroxi-
-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (C).



1 Ejemplo 14

Preparación de 3-aminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-
-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CIII) a partir de 3-
5 -yodometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatri-
ciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (VIII).

a) Preparación de 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-me-
tilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CI) a partir de
10 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatri-
ciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (VIII).

14 g de (VIII) se disolvieron en 100 ml de hexametiltria-
mida de ácido fosfórico, y se mezclaron con 30 g de azida
15 de sodio. Se calentó durante 4 horas a 100° con intensa agi-
tación. A la solución se añadieron 600 ml de éter, y las fa-
ses orgánicas se lavaron 5 veces, con 150 ml de agua cada
vez. Las fases acuosas reunidas se agitaron frente a éter.
Las fases orgánicas entonces reunidas se secaron sobre sul-
20 fato de sodio. Después de separación por filtración y de
lavado posterior con éter del residuo, el producto filtra-
do se concentró a 50°C en un evaporador rotatorio.

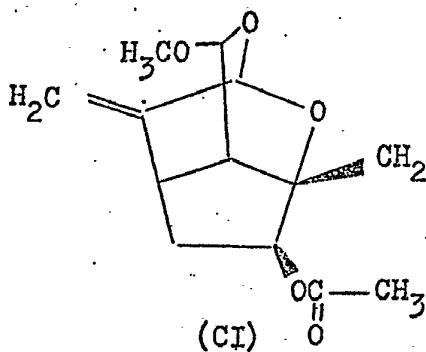
Se obtuvieron 11,5 g de aceite incoloro.

25

30

1

5



Formula empírica: $C_{13}H_{17}O_5N_3$

Peso molecular: 295,33

$[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ (en metanol)

10

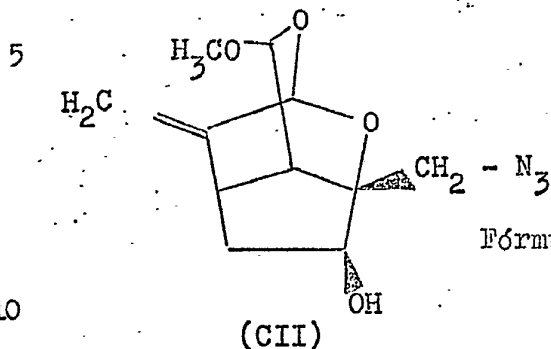
15 b) Preparación de 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CII) a partir de 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CI).

20 10,55 g de 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano se disolvieron en 250 ml de éter, y se mezclaron con una solución de 1,5 g de hidróxido de sodio en 70 ml de metanol. La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se llevó a pH

25 7 con ácido acético glacial y se concentró por evaporación en el vacío de trompa de agua. El residuo se recogió en agua, la fase acuosa se sometió a precipitación salina con sulfato de amonio y se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a 50°C en un evaporador rotatorio. Se

30

- 1 obtuvieron 7,9 g de aceite incoloro, lo que corresponde al 87,2 % de la teoría.



Fórmula empírica : $C_{11}H_{15}N_3O_4$

Peso molecular : 253,26

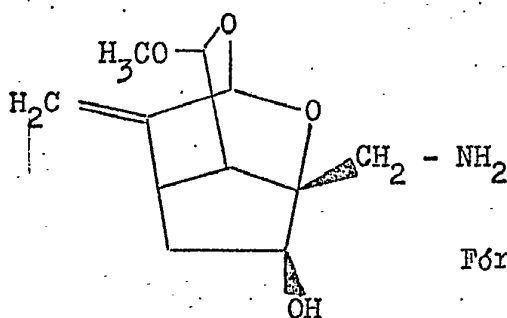
$$[\alpha]_D^{22} = + 10^{\circ} \text{ (en metanol)}$$

- 15 c) Preparación de 3-aminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CIII) a partir de 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CII).
- 20 17,7 g de 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano se disolvieron en 700 ml de metanol y se mezclaron con 35 ml de hidrato de hidrazina (al 80 por ciento). Después se añadió aproximadamente
- 25 1 g de níquel Raney, y la mezcla se dejó en reposo durante 1 hora a temperatura ambiente.

Después el catalizador se separó por filtración con succión a través de amianto, y el producto filtrado se concentró por evaporación a 50°C en el vacío de trompa de agua. El residuo se recogió en benceno, se filtró, y después de separa-

30

1 ción del disolvente por destilación, se recristalizó en
 2 éter. Resultaron 15,3 g de cristales incoloros, es decir
 3 94,6 % de la teoría.



Fórmula empírica: $C_{11}H_{17}NO_4$

(CIII)

Peso molecular : 227,26

P.f. : 108 - 109 ° C

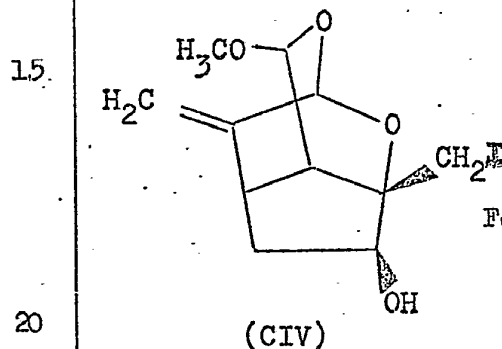
15 $[\alpha]_D^{25} = -37^\circ$ (en metanol)

20 Ejemplo 15

Preparación de 3-aminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-
 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (VI) a partir de 3-yo-
 25 dometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo
 [4,3,1,0^{3,7}]decano (VIII).

a) Preparación de 3-yodometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-me-
 tilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CIV) a partir
 de 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatri-
 30 ciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (VIII).

- 1 38 g de (VIII) en 250 ml de metanol se mezclaron con 4 g de hidróxido de sodio en 50 ml de metanol y se agitaron durante 30 minutos a la temperatura ambiente.
- 5 Después de adición de 500 ml de agua, se neutralizó con ácido acético glacial, se mezcló con sulfato de amonio hasta la saturación, y se extrajo con éter. Después de secado sobre sulfato de sodio, de filtración y de lavado con éter del residuo, las fases orgánicas reunidas se concentraron
- 10 en vacío a 50°C. Se obtuvieron 36,64 g de aceite incoloro, es decir 94,5 % de la teoría.



Fórmula empírica: $C_{11}H_{15}O_4J$

Peso molecular: 338,15

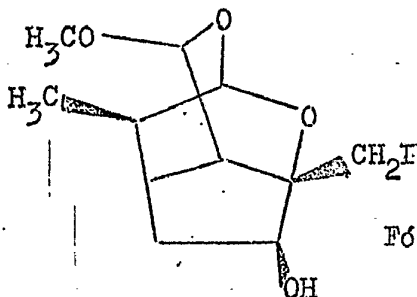
$[\alpha]_D^{22} : + 13^\circ$ (en metanol).

- 25 b) Preparación de 3-yodometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CV) a partir de 3-yodometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CIV).

- 30 75 g de 3-yodometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-

1 -dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano en 250 ml de etanol se
mezclaron con 6 g de óxido de platino tetravalente en 100
ml de etanol, y se hidrogenaron a temperatura ambiente. (Ab-
sorción de hidrógeno, 5 litros). Después de separación del
5 catalizador por filtración con succión, la solución se con-
centró a 50°C en un evaporador rotatorio. El residuo se pu-
rificó sobre gel de sílice por medio de n-hexano/éter, y
después se recristalizó en n-hexano/éter. Rendimiento:
69,9 g, es decir 92,8 % de la teoría.

10



(CV)

Fórmula empírica : C₁₁H₁₇O₄Cl

Peso molecular : 340,166

P.f. : 92-93 °

[α]_D²⁰ = - 35,3 ° (en metanol)

20

25

c) Preparación de 3-yodometil-4β-acetoxi-8-metoxi-10-me-
til-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CVI) a partir de
3-yodometil-4β-hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatri-
ciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CV).

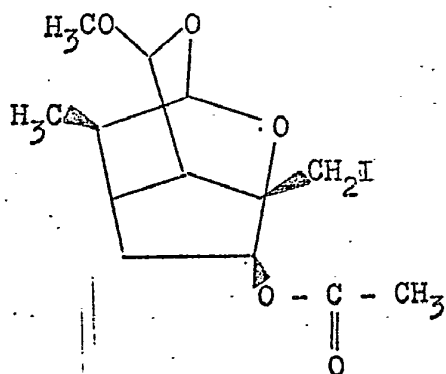
30

20 g de 3-yodometil-4β-hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxa-

1 tricciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano se disolvieron en 20 ml de piri-
dina y 10 ml de anhídrido de ácido acético, y se dejaron
en reposo durante 1 hora a temperatura ambiente.

5 Después, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad
por evaporación varias veces con etanol. Después de purifi-
cación sobre gel de sílice por medio de n-hexano/éter, se
obtuvieron 15,4 g de sustancia, es decir 68,5 % de la teo-
ría.

10



15

(CVI)

Fórmula empírica: C₁₃H₁₉O₅

20

Peso molecular: 382,202

P.f. : 120 - 123 ° C

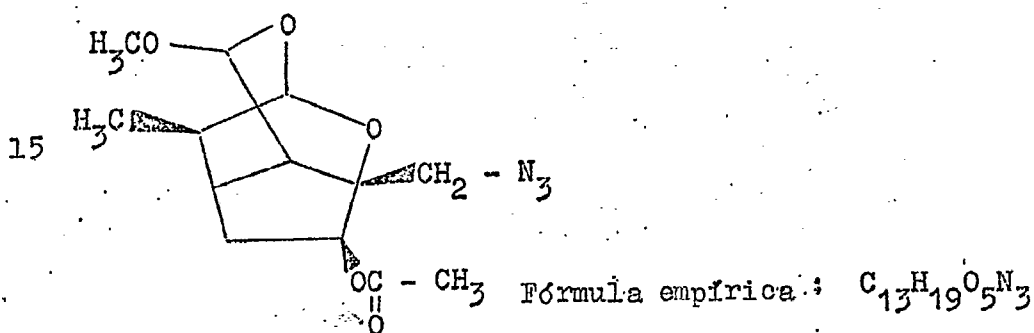
$$[\alpha]_D^{20} = + 24,8^\circ \text{ (en metano I)}$$

25

d) Preparación de 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-me-
til-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CVII) a partir de
3-yodometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatri-
ciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CVI).

30

1 15,4 g de 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metil-2,9-
 -dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano se disolvieron en 100 ml
 de hexametiltriámina de ácido fosfórico y se mezclaron con
 31 g de azida de sodio. Después la mezcla se agitó durante
 5 1 hora a 100°C. Luego se añadieron 600 ml de éter y se agi-
 tó 5 veces con 150 ml de agua cada vez. Las fases acuosas
 se agitaron 2 veces con éter, y las fases orgánicas reuni-
 das se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se
 concentraron en vacío a 50°. Resultaron 12 g de aceite in-
 10 coloro, (correspondientes a 100 % de la teoría).



20 (CVII) 'Peso molecular: 297,32

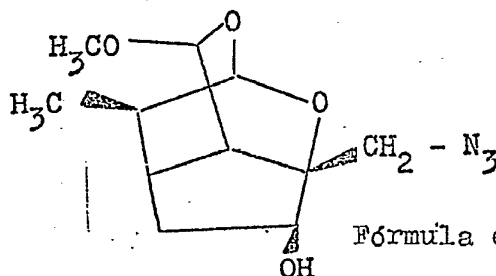
$$[\alpha]_D^{22} = + 31^\circ \text{ (en metanol)}$$

25 e) Preparación de 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-
 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CVIII) a partir de
 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatri-
 clo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CVII).

30 A 12 g de 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metil-2,9-
 -dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano en 200 ml de éter se aña-

1 den 1,5 g de hidróxido de sodio en 20 ml de metanol. La so-
 lución se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente,
 después se vierte en 200 ml de hielo/agua, se neutraliza
 5 con ácido acético glacial, y se mezcla con sulfato de am-
 nio hasta la saturación. Después de extracción con éter,
 las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de
 sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. Resultaron
 10,7 g de aceite incoloro, lo que corresponde al 100 % de
 la teoría.

10



15

Fórmula empírica: $C_{11}H_{17}N_3O_4$

(CVIII)

Peso molecular: 255,28

20

 $[\alpha]_D^{23} = -51^\circ$ (en metanol)

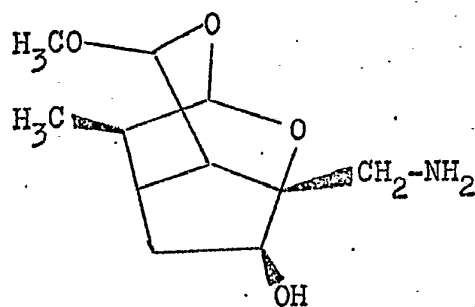
25

f) Preparación de 3-aminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-me-
 til-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (VI) a partir de
 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatri-
 clo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CVIII).

30

10,7 g de 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-
 -dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano en 200 ml de metanol se
 mezclan con 32 ml de hidrato de hidrazina (aproximadamente

1 al 80 por ciento). Después de adición de aproximadamente
 2 1 g de níquel Raney en 100 ml de metanol, se agitó duran-
 3 te 1 hora a temperatura ambiente. El catalizador se separó
 4 por filtración, y el producto filtrado se concentró hasta
 5 sequedad en vacío. Después de recogida del residuo en agua,
 6 éste se alcalinizó con hidróxido de sodio y a continuación
 7 se extrajo con éter. Las fases etéreas reunidas se secaron
 8 sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en
 9 vacío a 40°. Resultaron 9,1 g de aceite incoloro, es decir
 10 94,3 % de la teoría.



20 Fórmula empírica : $C_{11}H_{19}NO_4$

(VI)

Peso molecular : 229,28

$[\alpha]_D^{22} - 9^\circ$ (en metanol)

25 Ejemplo 16

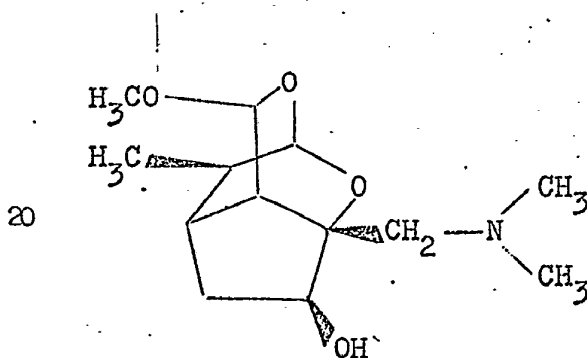
30 Preparación de 3-N,N-dimetilaminometil-4β-hidroxi-8-meto-
 xi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XI) a par-
 tir de 3-aminometil-4β-hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dio-
 xatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (VI).

1 800 mg de 3-aminometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-
 -dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano en 5 ml de metanol se mez-
 5 clan con 5 ml de solución de formalina (al 37 por ciento)
 y se agitan durante aproximadamente 10 minutos a temperatu-
 ra ambiente.

Después de adición de una pizca de níquel Raney, se hidro-
 gena a la temperatura ambiente. Al término de la absorción
 de hidrógeno se separa del catalizador por filtración, y
 10 se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío.

La purificación se realizó sobre gel de sílice por medio
 de cloroformo/metanol. Se obtuvieron 780 mg de sustancia,
 es decir 86,9 % de la teoría.

15



20

Fórmula empírica : C₁₃H₂₃O₄N

25

(XI)

Peso molecular : 257,332

P.f. : 85 - 86 ° C

$[\alpha]_D^{22} = -32,5^\circ$ (en metanol)

30

1 Ejemplo 17

Preparación de hidrógenotartrato de 3- β -azabicyclo(3,2,2) nonanil-7-metil-4- β -hidroxi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CXI) a partir de 3-yodometil-4- β -acetoxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (VIII).

7,6 g de (VIII) se recogieron conjuntamente con 10 g de bicarbonato de sodio en 100 ml de dimetilformamida, y después se mezclaron con 7,5 g de 3-azabicyclo (3,2,2) nonano. La masa se hirvió durante 6 horas a 170°C en el baño de aceite, y a continuación se enfrió a la temperatura ambiente. Después de la concentración de la mezcla, el residuo se mezcló con 40 ml de agua y 8 ml de lejía de sosa al 30 por ciento, y después se extrajo 3 veces con 20 ml de éter cada vez. Después de la concentración por evaporación de los extractos etéreos se obtuvieron 5,8 g de 3- β -azabicyclo (3,2,2) nonanil-7-metil-4- β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (CIX). 5,8 g de (CIX) se disolvieron en metanol, y luego, después de adición de 4 g de níquel Raney y de 0,8 g de hidróxido de sodio, se hidrogenaron con hidrógeno. Después de cesar la absorción de hidrógeno, la carga de reacción se filtró con succión sobre teorita a través de un embudo Büchner, y se lavó posteriormente con metanol.

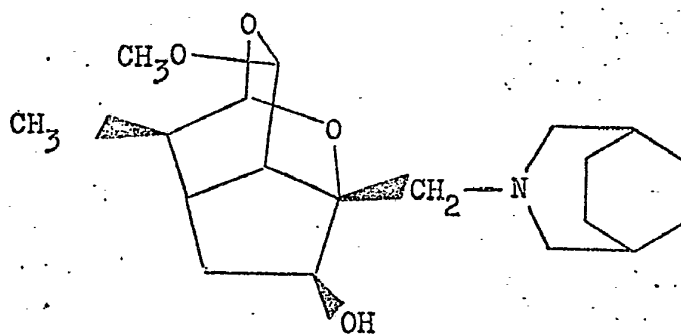
Después de adición de 1,2 ml de ácido acético al producto filtrado, éste se concentró, el residuo se recogió en éter y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sí-

1 lize (tamaño de granos 0,2-0,5 mm). La elución se realizó
 con n-hexano con adición de 1,5 % de dietilamina. Después
 de concentración por evaporación del eluato, se obtuvieron
 4,4 g de 3-[1-azabicyclo (3,2,2) nonanil]-metil-4 β -hidro-
 5 xi-8-metoxi-10-metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano
 (CX) cristalino.

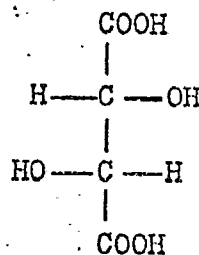
4 g de (CX) se disolvieron en 8 ml de etanol, después se
 mezclaron con 1,94 g de ácido L (+) -tartárico, que habían
 10 sido disueltos en 13,6 ml de etanol.

Después de concentración del disolvente y de secado, se ob-
 tuvieron 5,7 g de (CXI) cristalino.

15.



(CXI)



20

Fórmula empírica : $C_{23}H_{37}NO_{10}$

25

Peso molecular : 487,55

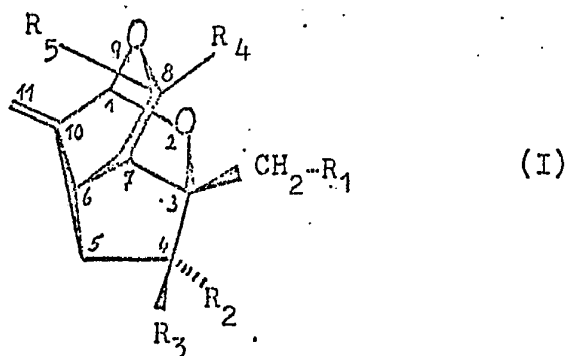
P.f. : 78 - 81 ° C

30

$[\alpha]_D^{20}$: + 7,7 ° (en metanol).

- REIVINDICACIONES -

1.
5
1ª.- Procedimiento para la preparación de 2,9-
-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la fórmula general
I



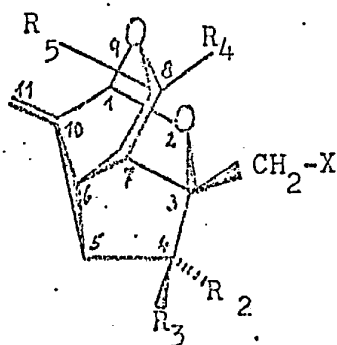
20
25
30

en la que R_1 significa un radical amino primario, secundario o terciario, uno de los dos radicales R_2 y R_3 significa hidrógeno, y el otro significa hidróxi, aciloxi o carbamoiloxi, o ambos significan conjuntamente oxígeno, uno de los dos radicales R_4 y R_5 significa hidrógeno y el otro significa alcoxi o aralcoxi, pudiendo también estar hidrogenado el doble enlace 10, 11, así como de sales de tales 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos con ácidos fisiológicamente inócuos, caracterizado porque un 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano de la fórmula general VIII

/ 29

1

5



(VIII)

10

15

20

25

30

en la que X significa yodo, bromo o cloro, R₂ significa hidrógeno, R₃ significa hidroxilo o acetoxi, y R₄ y R₅ tienen los significados antes citados, se hace reaccionar a) con azidas de metales alcalinos, preferiblemente con azida de sodio, en un disolvente, la azida obtenida en esta operación es reducida, de modo en sí conocido, para formar la amina, ésta es transformada eventualmente, de manera en sí conocida, mediante condensación con un aldehído y reducción subsiguiente en las correspondientes dialcohilaminas o por amidificación mediante cloruros o anhídridos de ácidos carboxílicos y reducción subsiguiente en las correspondientes monoalcohilaminas; o b) se hace reaccionar con una amina en presencia de una base o de un catalizador de aminólisis, eventualmente en un disolvente; y a continuación, en caso deseado, se transforman los radicales R₂ y R₃ según la definición para la fórmula general VIII en los radicales R'₂ y R'₃ según la definición para la fórmula general I, y/o se hidrogena el doble enlace 10, 11 y/o se transforman en las sales con ácidos fisiológicamente inócuas.

1 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque como 3-halogenometil-2,9-dioxatricic-
ciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano de la fórmula VIII se utiliza de
preferencia el correspondiente 3-yodometil-2,9-dioxatri-
5 ciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano.


10 3ª.- Procedimiento según una de las reivindica-
ciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque como disolvente se
utilizan líquidos apróticos, de preferencia dimetilforma-
mida, dimetilsulfóxido y hexametiltriamida de ácido fos-
fórico.

15 4ª.- Procedimiento según una de las reivindica-
ciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la reacción se llo-
va a cabo a temperaturas de 0 a 200°C, de preferencia de
25 a 180°C.

20 5ª.- Procedimiento según una de las reivindica-
ciones 1ª a 4ª, caracterizado porque en la alternativa
b) se utiliza como base preferiblemente bicarbonato de
sodio o de potasio.

25 6ª.- Procedimiento según una de las reivindica-
ciones 1ª a 5ª, caracterizado porque como componente ami-
nico encuentran utilización, en la alternativa b), aminas
primarias con radicales alcoholilo de 1-6 átomos de carbo-
no, aminas secundarias con radicales alcoholilo de 1-6 áto-
mos de carbono, que pueden estar unidas a través de un he-
teroátomo, pero de preferencia aminas cíclicas.

30 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª,
caracterizado porque como componente amínico encuentran
utilización aminas cíclicas con 5-7 átomos de carbono, de
preferencia piperidina y piperazinas monosustituídas en
N.



1 8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque, en la alternativa
b), como amina se utiliza una benzilamina que, en caso de-
5 seado, se somete a desbenzilación por vía de hidrogenólisis.

9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizado porque, para la preparación
de las sales, las aminas se disuelven en disolventes orgánicos y se mezclan con una solución del ácido, formándose
10 las correspondientes sales que, luego, son separadas por filtración o precipitadas.

10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, caracterizado porque como ácidos se utilizan preferiblemente ácido maléico o ácido tartárico.

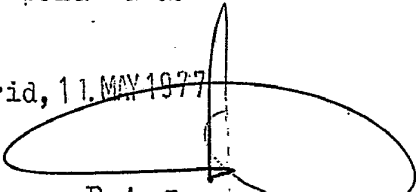
15 11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9ª ó 10ª, caracterizado porque como disolvente se utilizan preferiblemente éter, metanol, etanol o isopropanol así como mezclas de estos disolventes.

20 12ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,9-DIOXATRICICLO[4,3,1,0^{3,7}]DECANOS.

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

Esta Memoria consta de sesenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

25 Madrid, 11. MAY 1977


P. A. Fernando de Elzaburu
Por Poder.

30

RFB.

