

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



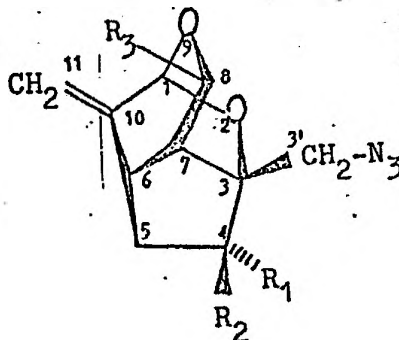
ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 461.174	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	29.7.77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-AZIDOMETIL-2,9-DIOXATRI CICLO[4,3,1,0 ^{3,7}]DECANOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
KALI-CHEMIE PHARMA GMBH		(Z1-PA/Dr. Ir/Me)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Postfach 220, Hans-Böckler-Allee 20, D-3000 Hannover, República Federal Alemana		
73 INVENTOR (ES)		
Dr. phil. Peter Willibrord Thies y Dr.rer.nat. Samuel David		
75 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.511)

1 La invención se refiere a 3-azidometil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la fórmula general I



10 en la que uno de los dos radicales R_1 y R_2 significa hidrógeno y el otro significa hidroxilo, aciloxi o carbamoiloxi o ambos radicales R_1 y R_2 significan juntamente oxígeno y el radical R_3 significa alcoxi o aralcoxi y el enlace doble 10,11 puede estar hidrogenado también para formar el grupo metilo en posición β , y a un procedimiento para la preparación de tales 3-azidometil-2,9-dioxatriciclodecanos.

15

En una serie de solicitudes anteriores están descritos 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos, que se distinguen por efectos farmacológicos ventajosos, especialmente sobre el sistema nervioso central. Entre ellos están también según la memoria de publicación alemana DOS 25 47 205 los que tienen propiedades analgésicas o sedantes.

20

Como para muchas indicaciones se desean sustancias activas que, además de propiedades analgésicas, tengan también propiedades antipiréticas, antiinflamatorias y antiflogísticas, a la invención le incumbe el cometido de crear compuestos de la clase de cuerpos de los 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos, que manifiesten efectos antipiréticos y antiflogísticos, además de los analgésicos.

25

30 Sorprendentemente se ha hallado en este caso que

1 mediante la introducción de la función azido en la posición C-3' de los conocidos compuestos 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos se obtienen compuestos con el perfil de efectos deseado.

5 Objeto de la invención son por consiguiente 3-azidometil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la fórmula general I, en la que los radicales R₁ a R₃ tienen los significados señalados anteriormente.

10 Los compuestos según la invención son superiores a los preparados con perfil de efectos comparable que se encuentran en el mercado. Los valores comparativos se deducen de la tabla siguiente:

15 La toxicidad de las sustancias según la invención es extremadamente favorable, y determinada mediante administración intraperitoneal en el ratón, es del orden de magnitud de 500 a 700 mg/kg. Por ejemplo se han determinado los valores siguientes en relación con los compuestos que se citan a continuación;

	<u>Substancia</u>	<u>DL₅₀ mg/kg</u>
20	X, ejemplo 3.2.1	739
	XVIII, ejemplo 5.2.1	632
	XXII, ejemplo 6.2.1	571
	XXVI, ejemplo 7.1.2	574

25	Preparado comparativo 3-azidometil-2,9-DTD	Síndrome PBC Animal experimental: Ratón Administración: peroral DE ₅₀ mg/kg	Ensayo de Randall-Selitto	
			Animal experimental: rata Administración: subcutánea DE ₅₀ mg/kg edema	normal
30	Fenilbutazona	>30	58	>100

1

5

10

15

20

25

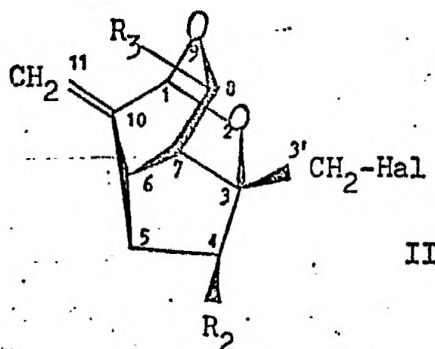
Preparado comparativo 3-azidometil-2,9-DTD	Síndrome PBC Animal experimental: Ratón Administración: peroral DE ₅₀ mg/kg	Ensayo de Randall-Selitto Animal experimental: rata Administración: subcutánea DE ₅₀ mg/kg	
		edema	normal
Aspirina	240	440	> 700
Indometazina		64	250
Naproxen	30	147	250
R ₁ =H, R ₂ =OAc R ₃ =OMe, 10β-CH ₃ X, 3.2.1	~ 10	> 32	> 32
R ₁ +R ₂ =O R ₃ =OMe, 10β-CH ₃ XVIII, 5.2.1	< 56	> 100	> 100
R ₁ =OH, R ₂ =H R ₃ =OMe, 10β-CH ₃ XXII, 6.2.1	18,5	> 32	> 32
R ₁ =OAc, R ₂ =H R ₃ =OMe, 10β-CH ₃ XXVI, 7.1.2	< 3,2	15	~ 32
R ₁ =OAc, R ₂ =H R ₃ =OMe, 10=CH ₂ XXV, 7.1.1	~ 56	100	100

Para caracterizar el efecto analgésico se utilizó el síndrome PBC (síndrome de fenilbenzoquinona); Ensayo de convulsiones: Valoración de un analgésico por su efecto contra un dolor inducido químicamente por medio de fenilbenzo-

1 quinona [E. Siegmund, R. Cadmus, G. Lu, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95, 729 (1957)] sobre el ratón. Las propiedades antiflogísticas/analgésicas se demostraron sobre la rata mediante el ensayo de Randall-Selitto (valoraciones experimentales de analgésicos sobre animales por medio del umbral del dolor a la presión sobre la pezuña de la rata [Real-Lexikon der Medizin, vol. 5, Urban y Schwarzenberg, 1973]).

5 Como se puede observar en la tabla, los valores DE₅₀ son más favorables hasta una 10ª potencia que en el caso de los preparados comerciales.

10 La preparación de las sustancias según la invención tiene lugar en el caso de un 3-halogenometil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano de la fórmula general II



en la que Hal significa cloro, bromo o yodo, preferentemente yodo; R₂ significa aciloxi, preferentemente acetoxi, y R₃ significa alcoxi o aralcoxi, preferentemente metoxi, etoxi o butoxi,

- 25 a) si se desea, hidrogenando el enlace doble 10,11 para formar el grupo metilo en posición 10β.
- b) transformando el grupo 3-halogenometilo en el grupo 3-azidometilo,
- 30 c) si se desea, hidrolizando el grupo 4β-aciloxi para formar el grupo 4β-hidroxi,

- 1 d) si se desea, transformando el grupo 4β -hidroxi en un grupo 4β -aciloxi o 4β -carbamoiloxi,
- e) si se desea, oxidando el grupo 4β -hidroxi para formar la 4-ona,
- 5 f) si se desea, reduciendo la 4-ona selectivamente para formar el grupo 4α -hidroxi,
- g) si se desea, transformando el grupo 4α -hidroxi en un grupo 4α -aciloxi o 4α -carbamoiloxi.

10 Los compuestos de partida se pueden preparar según el procedimiento descrito en la DOS 21 29 507.

La hidrogenación del enlace doble 10,11 se consigue por medio de hidrógeno en presencia de óxido platínico en un disolvente, preferentemente acetato de etilo o etanol, sin que en este caso se vea perjudicada la función halógeno en la posición C-3'. Se ha manifestado ventajoso aquí partir de los compuestos de 3-yodometil- 4β -acetoxílicos, porque de los compuestos 10-metilicos epímeros obtenidos después de la hidrogenación los compuestos 10 β -metil-3-yodometil- 4β -acetoxílicos cristalizan de forma especialmente buena y de esta manera se pueden separar fácilmente de los compuestos 10 α - que se forman en un 10% aproximadamente.

15

20

La transformación del grupo 3-halogenometilo en el grupo 3-azidometilo se consigue por medio de azidas de metales alcalinos, preferentemente azida sódica, en disolventes polares apróticos, preferentemente hexametil triamida de ácido fosfórico o dimetilformamida, a temperaturas de hasta 200°C aproximadamente, preferentemente a temperaturas comprendidas entre 80°C y 150°C.

25

La transformación del grupo 4β -acetoxi procedente de los compuestos de partida en el grupo 4β -hidroxi o

30

1 en el grupo 4β -aciloxi (si aciloxi no ha de ser acetoxi) o en el grupo 4β -carbamoiloxi carece de problemas y se consigue por medio de métodos convencionales.

5 La oxidación del grupo 4β -hidroxi para formar la decanona tiene lugar por medio de un reactivo de oxidación a base de trióxido crómico en éter o acetona y está ya descrito en sí en la DOS 25 47 205.

10 La reducción selectiva de la decanona para formar el grupo 4α -hidroxi, sin afectar en este caso a la función azido, se consigue por medio de hidruros metálicos complejos, tal como está descrito también en la DOS 25 47 205. En este caso se ha manifestado especialmente favorable el borohidruro de litio.

15 Para la transformación del grupo 4α -hidroxi en ésteres o carbamatos sirve convenientemente lo dicho respecto al grupo 4β -hidroxi.

20 La invención se describe más concretamente por medio de los ejemplos siguientes. En ellos no se mencionan todos los compuestos incluidos en la fórmula general I. Teniendo en cuenta la enseñanza según la invención y las condiciones señaladas en los ejemplos de realización el técnico es capaz no obstante de obtener compuestos incluidos en la fórmula I, no señalados expresamente.

25 En la descripción siguiente de los ejemplos de realización la estructura "2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]/decano" está abreviada por: "2,9-DTD".

Si en algunos compuestos individuales se señala como punto de fusión el valor "<0°C", esto significa que se trata de sustancias oleosas a temperatura ambiente.

1 Ejemplo 1

Preparación de los compuestos de partida.

Según sea el alcohol en el que se trabaja como disolvente y según con qué hidrácido halogenado se trabaja, se pueden obtener los compuestos de partida deseados según el procedimiento descrito en la DOS 21 29 507. Así, a partir de 850 g cada vez de un extracto de valeriana wallichii DC, disuelto en metanol, etanol o butanol, que contiene aproximadamente 70% de didrovaltratum, por medio de ácido yodhídrico, disuelto en el mismo alcohol, habiéndose manifestado ventajoso en el caso de los alcoholes superiores tras la adición del ácido yodhídrico un reposo de 2 horas a aproximadamente 80°C, se obtuvieron

15 1.1 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-DTD
(III)

Rendimiento: 316 g

$C_{13}H_{17}O_5I$

Peso molecular: 380,19

Punto de fusión: 104-106°C

20 $[\alpha]_D^{20}$: + 68° (MeOH)

1.2 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-etoxi-10-metilen-2,9-DTD
(IV)

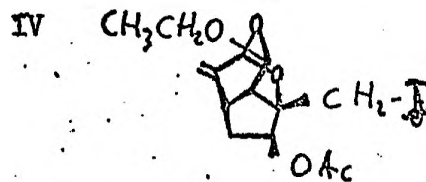
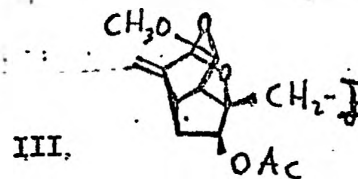
Rendimiento: 296 g

$C_{14}H_{19}O_5I$

25 Peso molecular: 394,2

Punto de fusión: 63-65°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 76° (MeOH)

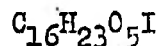


30

29087

1 1.3 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-n-butoxi-10-metilen-2,9-DTD
(V)

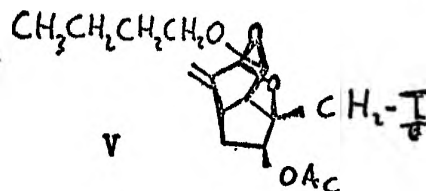
Rendimiento: 305 g



5 Peso molecular: 422,26

Punto de fusión: < 0°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 61° (MeOH)

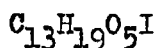


Ejemplo 2

Hidrogenación del enlace doble 10,11

10 2.1 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10 β -metil-2,9-DTD
(VI)

Una solución de 800 g de 3-yodometil-4 -acetoxi-
-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano
(III, ejemplo 1.1) en 3 litros de acetato de etilo se agre-
15 gó a una suspensión de 35 g de óxido platínico previamente
hidrogenado en 300 ml de acetato de etilo. La hidrogenación
se efectuó a temperatura ambiente y a presión normal. La
absorción de hidrógeno fue muy rápida al principio, pero
hacia el final se desarrolló muy lentamente. Tras la absor-
20 ción de la cantidad teórica de hidrógeno (47,2 litros) la
mezcla de reacción se filtró a través de amianto bajo at-
mósfera de nitrógeno. Tras la concentración se obtuvieron
804 g de producto bruto (\cong 100% de la teoría). Después de
recristalizar varias veces en metanol se obtuvieron 542 g
25 de epímero 10 β puro (\cong 67% de la teoría)

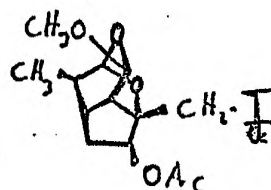


Peso molecular: 382,19

Punto de fusión: 129°

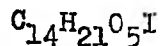
$[\alpha]_D^{20}$: + 24,5° (MeOH)

VI



1 2.2 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-etoxi-10 β -metil-2,9-DTD
(VII)

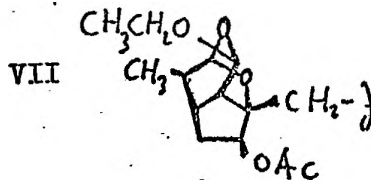
De forma análoga a la del ejemplo 2.1 se obtuvieron 49,9 g (\cong 68% de la teoría) VII a partir de 73 g de 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-etoxi-10-metilen-2,9-DTD (IV, ejemplo 5 1.2) en presencia de 5 g de óxido platínico.



Peso molecular: 396,228

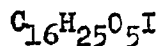
Punto de fusión: 103-105°C

10 $[\alpha]_D^{20} : + 20,7^\circ$ (MeOH)



15 2.3 3-yodometil-4 -acetoxi-8-n-butoxi-10 -metil-2,9-DTD
(VIII)

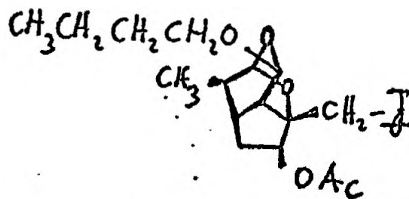
De forma análoga a la del ejemplo 2.1, a partir de 68 g de 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-n-butoxi-10-metilen-2,9-DTD (V, ejemplo 1.3) en presencia de 2 g de óxido platínico se obtuvieron 41 g (\cong 61% de la teoría) VIII.



Peso molecular: 424

Punto de fusión: 60 - 61°C

20 $[\alpha]_D^{20} : + 12,9^\circ$ (MeOH)



Ejemplo 3

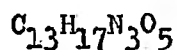
Introducción de la función azido

3.1 Compuestos 10-metilénicos

25 3.1.1. 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-DTD
(IX)

14 g de 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (III, ejemplo 1.1) en 100 ml de hexametil triamida de ácido fosfórico (HMPA) se mezclaron con 30 g de azida sódica y se calentaron durante 3 horas con agitación a 100°C. Acto seguido se añe-

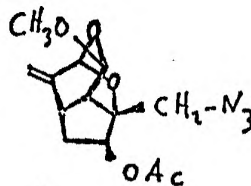
1 dieron 200 ml de hielo/agua y la solución se extrajo 6 veces con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con agua y después de secar sobre Na_2SO_4 y filtrar en vacío se concentraron por evaporación a sequedad. Tras la
5 purificación sobre gel de sílice por medio de n-hexano/éter se obtuvieron 10,55 g de IX ($\hat{=}$ 96,8% de la teoría)



Peso molecular: 295,29 : IX :

Punto de fusión: alrededor de 25°C

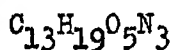
10 $[\alpha]_D^{20}$: - 57° (MeOH)



3.2 Compuestos 10 β -metílicos

3.2.1 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10 β -metil-2,9-DTD (X)

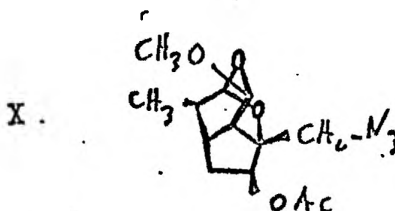
15 50 g de 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10 β -metil-2,9-DTD (VI, ejemplo 2.1) más 100 g de azida sódica en 150 ml de hexametil triamida de ácido fosfórico (HMPA) se agitaron a 100°C durante 1 hora. A continuación la solución de reacción se mezcló con 600 ml de éter y se agitó 5 veces con 150 ml de agua cada vez. Tras la extracción de las fases
20 acuosas con éter, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron en vacío y se purificaron sobre gel de sílice por medio de n-hexano/éter. Rendimiento: 30,7 g ($\hat{=}$ 79% de la teoría).



25 Peso molecular: 297,32

Punto de fusión: 37-39°C
(en éter/n-hexano)

$[\alpha]_D^{20}$: + 35° (MeOH)

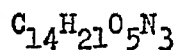


30

29087

1 3.2.2 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-etoxi-10 β -metil-2,9-DTD
(XI)

5 45 g de 3-yodometil-4 β -acetoxi-8-etoxi-10 β -me-
til-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (VII, ejemplo 2.2)
se disolvieron en 150 ml de hexametil triamida de ácido fos-
fórico y se mezclaron con 90 g de azida sódica. La suspen-
sión se agitó durante 1 hora a 100°C. A continuación se aña-
dió agua y se extrajo la solución con éter. Las fases orgá-
nicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se
10 concentraron en vacío. Tras la purificación sobre gel de
sílice por medio de n-hexano/éter se obtuvieron 31 g ($\hat{=}$
87,5% de la teoría).

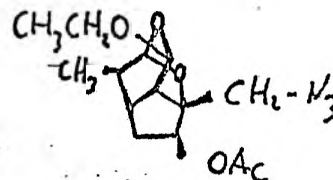


Peso molecular: 311,34

Punto de fusión: < 0°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 21° (MeOH)

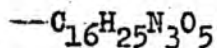
XI



15

3.2.3 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-n-butoxi-10 β -metil-2,9-
-DTD (XII)

20 La preparación se efectuó de forma análoga a la del
ejemplo 3.2.1 ó 3.2.2 a partir de 3-yodometil-4 β -acetoxi-
-8-n-butoxi-10 β -metil-2,9-DTD (VIII, ejemplo 2.3)

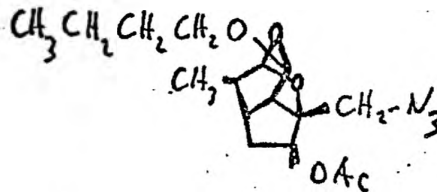


Peso molecular: 339.

Punto de fusión: < 0°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 11,1° (MeOH)

XII



25

Los compuestos IX, X, XI y XII según los 4 ejemplos
precedentes son productos finales, si R₂ significa el gru-
po acetoxi.

Ejemplo 4

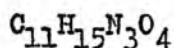
30 Hidrolización del grupo 4 β -acetoxi

29087

1 4.1 Compuestos 10-metilénicos

4.1.1 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-DTD
(XIII)

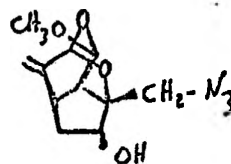
5 10,50 g de 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10-
-metilen-2,9-DTD (IX, ejemplo 3.1.1) en 100 ml de éter se
mezclaron con 1,45 g de NaOH en 20 ml de metanol y se agi-
taron durante una hora a temperatura ambiente. A continua-
ción se neutralizó con ácido acético glacial y la solución
se lavó con agua. Tras la extracción de la fase acuosa con
10 éter, las fases orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄,
se filtraron y se concentraron en vacío. Rendimiento: 8,8 g
($\hat{=}$ 98% de la teoría)



Peso molecular: 253,26

XIII

Punto de fusión: < 0°C

$$[\alpha]_D^{20} : + 10^\circ \text{ (MeOH)}$$


15

4.2 Compuestos 10 β -metílicos4.2.1 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10 β -metil-2,9-DTD
(XIV)

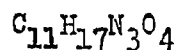
20 16 g de 3-azidometil-4 β -acetoxi-8-metoxi-10 β -me-
til-2,9-DTD (X, ejemplo 3.2.1) en 200 ml de éter y 1,6 g de
NaOH en 50 ml de metanol se agitaron durante 10 minutos a
temperatura ambiente. A continuación se mezclaron con hie-
lo/agua y se neutralizaron con ácido acético glacial.

25 La solución se extrajo a continuación con éter. Las
fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtra-
ron y se concentraron en vacío. Tras la purificación sobre
gel de sílice por medio de n-hexano/éter se obtuvieron 12,5
g de aceite incoloro ($\hat{=}$ 90,6% de la teoría)

30

29087

1

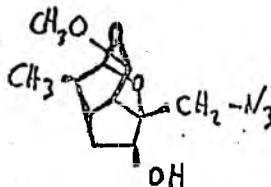


Peso molecular: 255,28

Punto de fusión: 0°C

$$[\alpha]_D^{20} : -66,6^{\circ} \text{ (MeOH)}$$

XIV

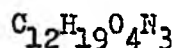


5

4.2.2 3-azidometil-4 β-hidroxi-8-etoxi-10 β-metil-2,9-DTD
(XV)

24 g de 3-azidometil-4 β-acetoxi-8-etoxi-10 β-metil-2,9-DTD (XI, ejemplo 3.2.2) en 250 ml de éter se mezclaron con 3,1 g de NaOH en 100 ml de etanol y la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se vertió la solución en hielo/agua y se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Rendimiento tras la purificación sobre gel de sílice por medio de n-hexano/éter 20,3 g (≅ 97,5% de la teoría).

15

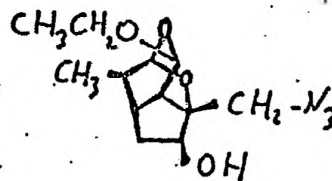


Peso molecular: 269,31

Punto de fusión: < 0°C

$$[\alpha]_D^{20} : -64,2^{\circ} \text{ (MeOH)}$$

XV

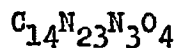


20

4.2.3 3-azidometil-4 β-hidroxi-8-n-butoxi-10 β-metil-2,9-DTD (XVI)

La preparación se efectuó de forma análoga a la del ejemplo 4.2.1 ó 4.2.2 a partir de 3-azidometil-4 β-acetoxi-8-n-butoxi-10 β-metil-2,9-DTD (XII, ejemplo 3.2.3).

25

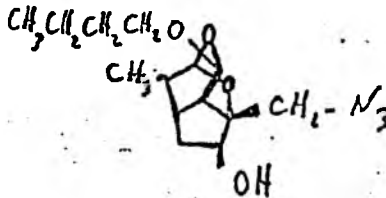


Peso molecular: 297.

Punto de fusión: < 0°C

$$[\alpha]_D^{20} : -67,7^{\circ} \text{ (MeOH)}$$

XVI



Ejemplo 5

30

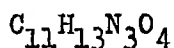
Oxidación del grupo 4 β-hidroxi para formar la decan-4-ona

29087

1 5.1 Compuestos 10-metilénicos

5.1.1 3-azidometil-8-metoxi-10-metilen-2,9-DTD (XVII)

8,8 g de 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-DTD (XIII, ejemplo 4.1.1) se disolvieron en 100 ml de acetona y se mezclaron gota a gota con enfriamiento por hielo y agitación con 20 ml de reactivo de Jones y se agitaron durante alrededor de 3 horas a 0°. A continuación la mezcla de reacción se mezcló con 3 ml de isopropanol y acto seguido se separó por filtración de las sales de cromo precipitadas. El filtrado se neutralizó por medio de Na₂CO₃, después se mezcló con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Tras la purificación sobre gel de sílice por medio de n-hexano/éter se obtuvieron 6,83 g de XVII ($\hat{=}$ 78,2% de la teoría)

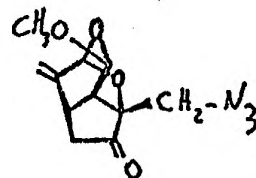


Peso molecular: 251,24

Punto de fusión: 46-49°

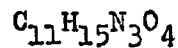
$[\alpha]_D^{20}$: - 29° (MeOH)

XVII

20 5.2 Compuestos 10 β -metilicos5.2.1 3-azidometil-8-metoxi-10 β -metil-2,9-DTD-4-ona (XVIII)

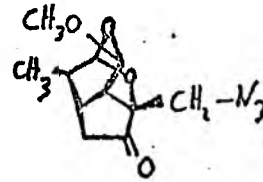
16 g de 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-metoxi-10 β -metil-2,9-DTD (XIV, ejemplo 4.2.1) en 300 ml de acetona se mezclaron a 0°C lentamente con agitación con 40 ml de una solución de CrO₃ (reactivo de Jones). A continuación se añadieron 10 ml de isopropanol, se separaron por filtración las sales de cromo precipitadas y el precipitado se lavó con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se neutralizaron con una solución de Na₂CO₃ y después se lavaron con agua. Tras el secado sobre Na₂SO₄ y la filtración se concentró en va-

1 cío. Tras la purificación sobre gel de sílice por medio de n-hexano/éter se obtuvieron 13,8 g ($\hat{=}$ 76,5% de la teoría)



Peso molecular: 253,26

XVIII

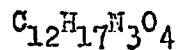


5 Punto de fusión: 51-55º

$[\alpha]_D^{20}$: - 90,2º (MeOH)

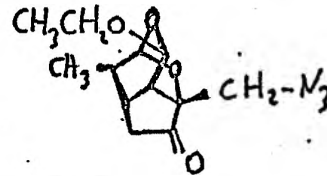
5.2.2 3-azidometil-8-etoxi-10 β -metil-2,9-DTD-4-ona (XIX)

10 16 g de 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-etoxi-10 β -metil-2,9-DTD (XV, ejemplo 4.2.2) en 300 ml de acetona se mezclaron a 0ºC con 40 ml de reactivo de Jones. A continuación se neutralizaron con una solución de Na_2CO_3 y se extrajeron con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. Tras la purificación sobre gel de sílice por medio de n-hexano/éter se obtuvieron 12,2 g ($\hat{=}$ 76,8% de la teoría)



Peso molecular: 267,29

XIX

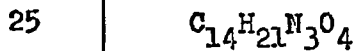


Punto de fusión: 62-63ºC

$[\alpha]_D^{20}$: - 92,8º (MeOH)

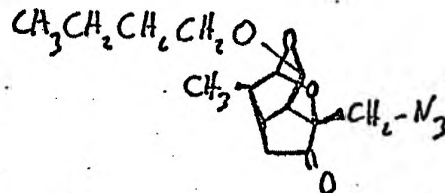
20 5.2.3 3-azidometil-8-n-butoxi-10 β -metil-2,9-DTD-4-ona (XX)

La preparación tuvo lugar de forma análoga a la del ejemplo 5.2.1 ó 5.2.2 a partir de 3-azidometil-4 β -hidroxi-8-n-butoxi-10 β -metil-2,9-DTD (XVI, ejemplo 4.2.3)



Peso molecular: 295.

XX



Punto de fusión: 34ºC

$[\alpha]_D^{20}$: - 92,1º (MeOH)

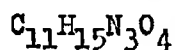
Ejemplo 6

/0 Reducción de la decan-4-ona para formar el 4 α -hidroxi
29087

1 6.1 Compuestos 10-metilénicos

6.1.1 3-azidometil-4 α -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-DTD
(XXI)

3 g de 3-azidometil-8-metoxi-10-metilen-2,9-DTD-4-
5 -ona (XVII, ejemplo 5.1.1) en 20 ml de éter absoluto se mez-
claron a 0° y bajo atmósfera de nitrógeno, en porciones, con
1 g de LiBH₄. Al cabo de 30 minutos se añadió éter húmedo y
a continuación agua. La fase etérea fue separada, se secó
sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Rendimien-
10 to: 2,3 g ($\hat{=}$ 76,2% de la teoría).

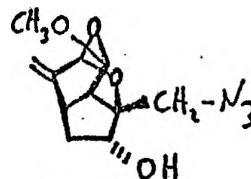


Peso molecular: 253,26

Punto de fusión: 50-51°

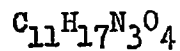
$$[\alpha]_D^{20} : -38,7^\circ \text{ (MeOH)}$$

XXI

15 6.2 Compuestos 10 β -metílicos6.2.1 3-azidometil-4 α -hidroxi-8-metoxi-10 β -metil-2,9-DTD
(XXII)

A una suspensión de 1,5 g de LiBH₄ en 100 ml de
20 tetrahidrofurano absoluto se añaden gota a gota con enfria-
miento por hielo y bajo atmósfera de nitrógeno 12,7 g de
3-azidometil-8-metoxi-10 β -metil-2,9-DTD-4-ona (XVIII, ejem-
plo 5.2.1) en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. Al cabo
de 30 minutos se añadió éter húmedo y a continuación agua.
Después de separar la fase etérea se secó ésta sobre Na₂SO₄,
25 se filtró y se concentró en vacío. Tras la purificación so-
bre gel de sílice por medio de n-hexano/éter y subsiguien-
te recristalización se obtuvieron 10,6 g de XIV ($\hat{=}$ 83% de
la teoría)

1

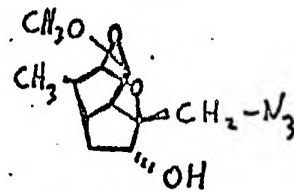


Peso molecular: 255,28

Punto de fusión: 45-50°C

$$[\alpha]_D^{20} : -118,9^{\circ} \text{ (MeOH)}$$

XXII



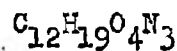
5

6.2.2 3-azidometil-4 α -hidroxi-8-etoxi-10 β -metil-2,9-DTD
(XXIII)

A una suspensión de 1,5 g de $LiBH_4$ en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno 12,67 g de 3-azidometil-8-etoxi-10 β -metil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decan-4-ona (XIX, ejemplo 5.2.2) en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. Al cabo de 30 minutos se añadió éter húmedo y a continuación agua. Tras extracción con éter, las fases orgánicas unidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. Tras la purificación sobre gel de sílice por medio de n-hexano/éter se obtuvieron 10,63 g ($\hat{=}$ 83% de la teoría).

10

15

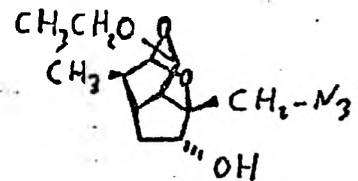


Peso molecular: 269,31

Punto de fusión: 45-46°C

$$[\alpha]_D^{20} : -121,0^{\circ} \text{ (MeOH)}$$

XXIII

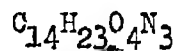


20

6.2.3 3-azidometil-4 α -hidroxi-8-n-butoxi-10 β -metil-2,9-DTD (XXIV)

La preparación tuvo lugar de forma análoga a la del ejemplo 6.2.1 ó 6.2.2 a partir de 3-azidometil-8-n-butoxi-10 β -metil-2,9-DTD-4-ona (XX, ejemplo 5.2.3)

25

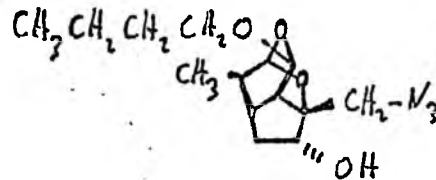


Peso molecular: 297

Punto de fusión: < 90°C

$$[\alpha]_D^{20} : -115,2^{\circ} \text{ (MeOH)}$$

XXIV



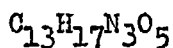
1 Ejemplo 7

Transformación del grupo 4 α -hidroxi en ésteres o carbamatos

7.1 Esteres

5 7.1.1 3-azidometil-4 α -acetoxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-DTD
(XXV)

5,4 g de 3-azidometil-4 α -hidroxi-8-metoxi-10-metilen-2,9-DTD (XXI, ejemplo 6.1.1) en 5 ml de piridina se mezclaron con 5 ml de anhídrido de ácido acético y se calentaron a 60°C con agitación. Al cabo de una hora se concentró la solución en vacío varias veces con etanol, se recogió con éter y se agitó frente a agua. La fase acuosa se neutralizó por medio de NaHCO₃ y se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Rendimiento: 6,38 g ($\hat{=}$ 85,8% de la teoría)

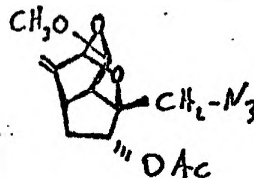


Peso molecular: 295,29

Punto de fusión: 0°C

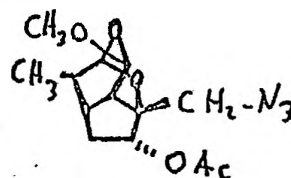
$[\alpha]_D^{20} : + 30,1^\circ$ (MeOH)

XXV

20 7.1.2 3-azidometil-4 α -acetoxi-8-metoxi-10 β -metil-2,9-DTD
(XXVI)

1 g de 3-azidometil-4 α -hidroxi-8-metoxi-10 β -metil-2,9-DTD (XXII, ejemplo 6.2.1) en 2 ml de piridina se mezclaron con 1 ml de anhídrido de ácido acético y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A continuación la solución se concentró por evaporación a sequedad varias veces con etanol. Tras la purificación sobre gel de sílice por medio de n-hexano/éter se obtuvieron 0,93 g de XI ($\hat{=}$ 80% de la teoría)

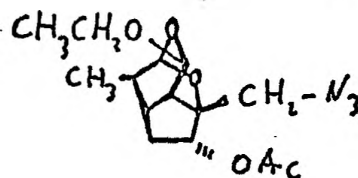
1 $C_{13}H_{19}O_5N_3$ XXVI
 Peso molecular: 297,32
 Punto de fusión: < 0°C
 $[\alpha]_D^{20}$: - 35,3° (MeOH)



5 7.1.3 3-azidometil-4 α -acetoxi-8-etoxi-10 β -metil-2,9-DTD (XXVII)

10 1 de de 3-azidometil-4 α -hidroxi-8-etoxi-10 β -metil-2,9-DTD (XXIII, ejemplo 6.2.2) en 2 ml de piridina se mezclaron con 1 ml de anhídrido de ácido acético y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se concentró varias veces a sequedad con etanol. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice por medio de n-hexano/éter. Rendimiento: 1,16 g ($\hat{=}$ 80% de la teoría).

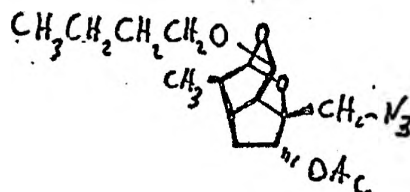
15 $C_{14}H_{21}O_5N_3$ XXVII
 Peso molecular: 311,34
 $[\alpha]_D^{20}$: - 42,7° (MeOH)



7.1.4 3-azidometil-4 α -acetoxi-8-n-butoxi-10 β -metil-2,9-DTD (XXVIII)

20 La preparación tuvo lugar de forma análoga a la de los ejemplos 7.1.1 a 7.1.3 a partir de 3-azidometil-4 α -hidroxi-8-n-butoxi-2,9-DTD (XXIV, ejemplo 6.2.3)

25 $C_{16}H_{25}N_3O_5$ XXVIII
 Peso molecular: 239,4
 Punto de fusión: < 0°C
 $[\alpha]_D^{20}$: - 45,4° (MeOH)



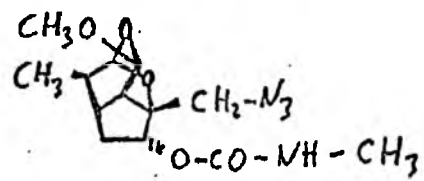
7.2 Carbamatos

7.2.1 3-azidometil-4 α -metilcarbamoiloxi-8-metoxi-10 β -metil-2,9-DTD (XXIX)

30 0,6 g de 3-azidometil-4 α -hidroxi-8-metoxi-10 β -
 29087

1 -metil-2,9-DTD (XXII, ejemplo 6.2.1) en 10 ml de tolueno se
 mezclaron con 0,5 ml de metilisocianato y algo de acetato
 de fenilmercurio y se hirvió durante una hora a reflujo. A
 5 continuación se concentró la solución varias veces con to-
 lueno en vacío a sequedad. El residuo se recogió en éter y
 se agitó 1 vez frente a agua. La fase etérea se secó sobre
 Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío.

10 $C_{13}H_{20}N_4O_5$
 Peso molecular: 312,332
 Punto de fusión: $< 0^{\circ}C$ XXIX
 $[\alpha]_D^{20} : - 40,9^{\circ}$ (MeOH)

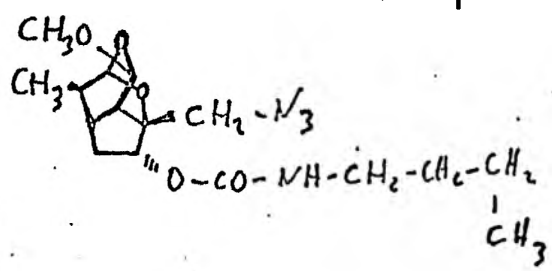


Se prepararon de forma análoga a la del ejemplo

7.2.1:

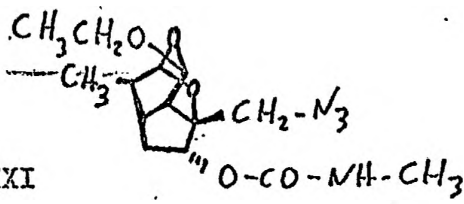
15 7.2.2 3-azidometil-4 α -n-butylcarbamoiloxi-8-metoxi-10 β -
 -metil-2,9-DTD (XXX)

$C_{16}H_{26}N_4O_2$
 Peso molecular: 354,41
 Punto de fusión: $0^{\circ}C$ XXX
 $[\alpha]_D^{20} : - 34,0^{\circ}$ (MeOH)



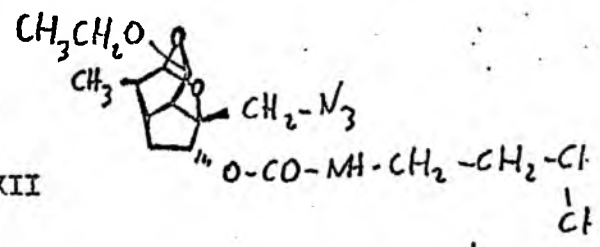
20 7.2.3 3-azidometil-4 α -metilcarbamoiloxi-8-etoxi-10 β -
 -metil-2,9-DTD (XXXI)

$C_{14}H_{22}N_4O_5$
 Peso molecular: 326,358
 Punto de fusión: $< 0^{\circ}C$ XXXI
 $[\alpha]_D^{20} : - 43,2^{\circ}$ (MeOH)



25 7.2.4 3-azidometil-4 α -n-butylcarbamoiloxi-8-etoxi-10 β -
 -metil-2,9-DTD (XXXII)

$C_{17}H_{28}O_5N_4$
 Peso molecular: 368,436
 Punto de fusión: $< 0^{\circ}C$
 $[\alpha]_D^{20} : - 39,3^{\circ}$ (MeOH) XXXII

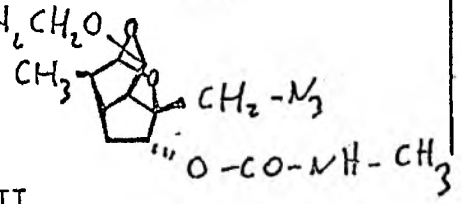


1 7.2.5 3-azidometil-4 α -metilcarbamoiloxi-8-n-butoxi-10 β -
-metil-2,9-DFD (XXXIII)

$C_{16}H_{16}N_4O_2$

$CH_3CH_2CH_2CH_2O$

Peso molecular: 354,41



5 Punto de fusión: < 0°C

$[\alpha]_D^{20}$: - 25,9° (MeOH) XXXIII

10

15

20

25

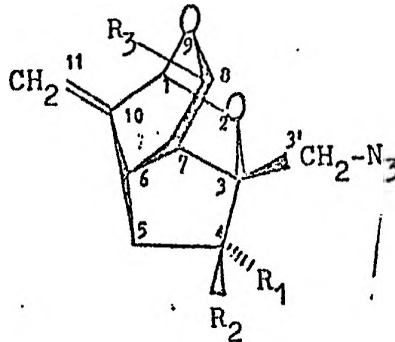
30

29087

REIVINDICACIONES

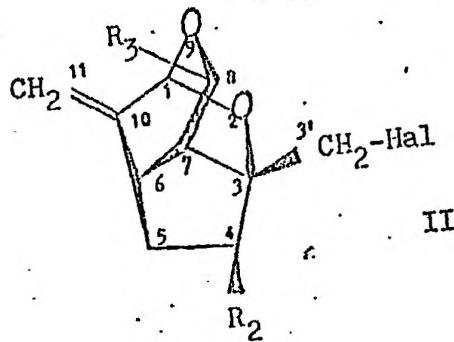
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



en la que uno de los dos radicales R_1 y R_2 significa hidrógeno y el otro significa hidroxilo, aciloxi o carbamoiloxi o ambos radicales R_1 y R_2 significan oxígeno y R_3 significa alcoxi o aralcoxi y el enlace doble 10,11 puede estar también hidrogenado para formar el grupo metilo en posición β , teniendo R_1 o R_2 , si significan aciloxi o carbamoiloxi, preferentemente la fórmula general $-\text{OCOR}_4$ o $-\text{OCONHR}_4$, en que R_4 significa un radical alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, y R_3 significa preferentemente alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o benciloxi, especialmente metoxi, etoxi o butoxi, que se caracteriza por el hecho de que en un 3-

1 -halogenometil-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano de la
 fórmula general II



10 en la que Hal significa cloro, bromo o yodo, preferentemen-
 te yodo, R₂ significa aciloxi, preferentemente acetoxi, y
 R₃ significa alcoxi o aralcoxi, preferentemente metoxi, eto-
 xi o butoxi; a) si se desea, se hidrogena en enlace doble
 10,11 para formar el grupo metilo en posición 10 β ; b) se
 15 transforma el grupo 3-halogenometilo en el grupo 3-ezidome-
 tilo; c) si se desea, se hidroliza el grupo 4 β -aciloxi pa-
 ra formar el grupo 4 β -hidroxi; d) si se desea, se transfor-
 ma el grupo 4 β -hidroxi en un grupo 4 β -aciloxi o 4 β -car-
 bamoiloxi; e) si se desea, se oxida el grupo 4 β -hidroxi pa-
 20 ra formar la 4-ona; f) si se desea se reduce la 4-ona selec-
 tivamente para formar el grupo 4 α -hidroxi; g) si se desea,
 se transforma el grupo 4 α -hidroxi en un grupo 4 α -aciloxi
 o 4 α -carbamoiloxi.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que
 se caracteriza por el hecho de que la hidrogenación del en-
 lace doble 10,11 para formar el grupo metilo en posición
 10 β -según la etapa a) se efectúa por medio de hidrógeno
 en presencia de óxido platínico en un disolvente, preferen-
 temente acetato de etilo o etanol, y el compuesto 10 β -me-
 30 tilico deseado se aísla mediante cristalización en metanol.

1 3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª ó 2ª, que se caracteriza por el hecho de que la transformación del grupo 3-halogenometilo en el grupo 3-azidometilo según la etapa b) se efectúa con azidas de metales alcalinos, preferentemente azida sódica, en un disolvente aprótico polar, preferentemente hexametil triamida de ácido fosfórico o dimetilformamida.

6

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, que se caracteriza por el hecho de que la transformación se efectúa a temperaturas de 0°C a 200°C, preferentemente de 80°C a 150°C.

10

5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 4ª, que se caracteriza por el hecho de que la transformación del grupo 4-hidroxi en el grupo 4-aciloxi o el grupo 4-carbamoiloxi según la etapa d) o g) se efectúa por medio de anhídridos o cloruros de ácidos o isocianatos.

15

6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 4ª, que se caracteriza por el hecho de que la oxidación del grupo 4 β -hidroxi para formar la 4-ona según la etapa e) se efectúa por medio de trióxido de cromo.

20

7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 4ª ó 6ª, que se caracteriza por el hecho de que la reducción de la 4-ona para formar el grupo 4 α -hidroxi según la etapa f) se efectúa por medio de hidruros metálicos complejos, preferentemente borohidruro de litio.

25

8ª.- Procedimiento para la preparación de 3-azidometil-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.

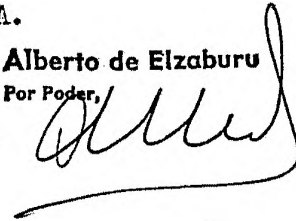
1

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

Madrid, 22. SEPT. 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



5

10

15

20

25

30

1909

VAL