



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 464773	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 6-12-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 27 04 621.5	4-2-77	Rep. Fed. Alemana

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

54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,9-DICHTATREICICLO [4,3,1,0 ³ ,7]DECANOS"

71 SOLICITANTE (S) KALI-CHEMIE PHARMA GMBH	Z1-PA/Dr. Ir/Bu
---	-----------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Postfach 220, Hans-Böckler-Allee 20, D-3000 Hannover, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES) Dr. Peter Willibrord Thies, Dr. Samuel David, Dr. Hartmut Hauth y Dr. Dietmar Römer
--

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 67.397)
---	--------------

UNE A-4 MOD. 3105

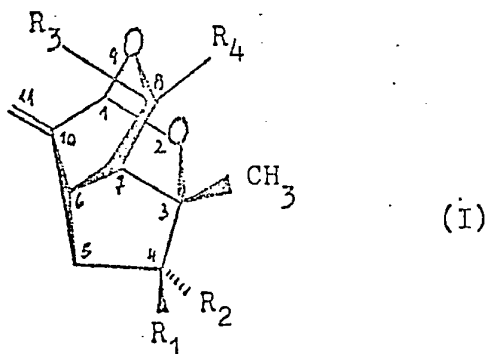
MCG.

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

BAD ORIGINAL

1 La invención se refiere a 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 un radical arilalcoholamino o arilalcoholen-amino, y uno de los radicales R_3 y R_4 significa hidrógeno y el otro un radical alcoxi, y la posición 10,11 puede estar hidrogenada, a sus sales con ácidos fisiológicamente inocuos, así como a modos de procedimiento para la preparación de tales 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos y de sus sales.

15 En una serie de solicitudes de patente más antiguas están descritos 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos, que destacan por efectos de nuevo tipo sobre el sistema nervioso central, entre ellos también efectos analgésicos, que son comparables con los de la morfina, aunque los compuestos descritos no tienen ninguna de las características estructurales de la morfina o de otros analgésicos conocidos.

20 La presente invención se basa en la misión de mejorar la actividad analgésica de nuevo tipo de los 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos.

25 Sorprendentemente se ha encontrado que la actividad analgésica aumenta fundamentalmente si la función oxígeno existente siempre en posición 4 de los 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos descritos hasta ahora, se reemplaza

1 bles efectos sobre la motilidad intestinal, satisfacen una
necesidad universal de nuevos analgésicos no peligrosos, pe-
ro intensamente activos.

5 La preparación de las sustancias según la invención
se pudo llevar a cabo según procedimientos altamente selec-
tivos estereoquímicamente.

10 La preparación es ilustrada más detalladamente en
cuatro variantes distintas, de las que las tres primeras
conducen a los compuestos 4α y la cuarta variante del pro-
cedimiento a los compuestos 4β , en el esquema de fórmulas
que se da seguidamente, que se refiere a los compuestos con-
cretos y a las medidas de procedimiento descritos en el ejem-
plo de realización 1.

15 En el esquema de fórmulas, el sistema tricíclico
de anillos sólo está representado por completo en el produc-
to de partida IIIa y en los dos productos finales diastereoí-
sómeros VIII y XVI. En los productos intermedios está repre-
sentada por completo únicamente la zona situada alrededor
del átomo de carbono 4, mientras que todo el resto del sis-
20 tema de anillos está simbolizado por una línea de puntos.

Se comprende en este caso que la invención no está
limitada a los compuestos concretos y a las medidas de pro-
cedimiento concretas del esquema de fórmulas, sino que éste
sirve únicamente como ilustración a título de ejemplo.

25 Productos de partida para las cuatro variantes del
procedimiento son las decanonas de la fórmula III, en la que
el radical alcoxi R_3 ó R_4 puede tener hasta 4 átomos de car-
bono, descritas en la memoria de patente de los Estados Uni-
dos 3 917 651. Según la variante 1, la decanona especial IIIa
30 se transforma primero en la oxima IV, ésta se reduce des-

1 pués mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney o con
hidruros metálicos, de un modo estereoquímicamente específi-
co, para formar la 4 α -amina V, que a su vez se hace reac-
cionar con cloruro de ácido orto-clorofenilacético VI, o, se
5 según el producto final deseado, con cloruros de ácidos arilal-
cohilcarboxílicos sustituidos de modo correspondiente, para
formar la amida de ácido carboxílico VII. La amida de áci-
do carboxílico VII se reduce seguidamente mediante hidruros
metálicos complejos para formar el 4 α -arilalcoholamino-2,9-
10 -dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano VIII deseado.

Las variantes 2 y 3 se pueden caracterizar como
aminación reductora de la decanona IIIa mediante orto-clo-
rofeniletilamina X, o según el producto final deseado, me-
diante arilalcoholaminas sustituidas de modo correspondien-
te. En el caso de la variante 2 la aminación se realiza en
15 presencia de hidruros metálicos complejos, tales como por
ejemplo cianoborohidruro de sodio, y en el caso de la va-
riante 3 en presencia de ácido fórmico. Las dos variantes
2 y 3 conducen directamente al compuesto 4 α .

En el caso de la variante 4, la decanona IIIa se
20 reduce primero estereoespecíficamente para formar el com-
puesto 4 α -hidroxílico XI. Esta reacción ya ha sido descri-
ta con anterioridad, por ejemplo en la DOS 23 06 118. El
compuesto hidroxílico XI se transforma luego en el mesilato
XII o también en un tosilato, y éste se transforma en el
25 compuesto 4 β -azídico XIII mediante azidas. Esto se logra
con una reacción de inversión ligada al átomo de carbono 4,
de preferencia mediante azidas de metales alcalinos en di-
solventes polares apróticos, tales como dimetilformamida o
hexametiltriamida de ácido fosfórico. La azida XIII se redu-
ce luego mediante hidrógeno o hidrazina en presencia de ní-
quel Raney, o mediante hidruros metálicos complejos, para

1 formar la 4 β -amina XIV, que a su vez se transforma en el
4 β -arilalcoholamino-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano
XVI deseado, del modo antes descrito para la variante 1, pa
sando por la 4 β -amida de ácido carboxílico XV.

5 Como hidruros metálicos complejos para la reduc
ción de las amidas de ácidos carboxílicos VII ó XV para for
mar las aminas VIII ó XVI respectivamente, entran en consi
deración de preferencia hidruro de aluminio y litio, hidru
ro de dietilaluminio, hidruro de diisobutilaluminio o dibor
10 rano. La reducción se lleva a cabo preferentemente en disol
ventes tales como éter, tetrahidrofurano, dioxano o diglima.

La reducción mediante hidruros metálicos complejos
deja sin atacar el doble enlace 10,11 eventualmente presente
en la decanona de partida. Si se realiza una reducción me
15 diante hidrógeno o hidrazina en presencia de níquel Raney,
tal como por ejemplo en la reducción de la oxima IV o de la
azida VIII para formar la amina V ó IX respectivamente, por
modificación de la acidez o de la basicidad del medio de
reacción se puede realizar la absorción de hidrógeno de mo
20 do tal que el doble enlace 10,11 se hidrogene en el margen
alcalino o quede inatacado en la zona ácida.

Los ejemplos siguientes sirven para una explicación
más detallada de la invención. Si en las reivindicaciones se
mencionan compuestos concretos, para los que no se ha indi
25 cado ningún ejemplo de realización, se pueden preparar según
el modo de procedimiento descrito en los ejemplos, mediante
correspondiente variación de los cloruros de ácidos arilal
coholcarboxílicos o de las arilalcoholaminas. La alcoholila
ción de las aminas secundarias de modo correspondiente a las
30 fórmulas VIII ó XVI para formar aminas terciarias (es decir,

1

si en la fórmula general II Y no es hidrógeno) se logra de modo conocido de por sí.

5

10

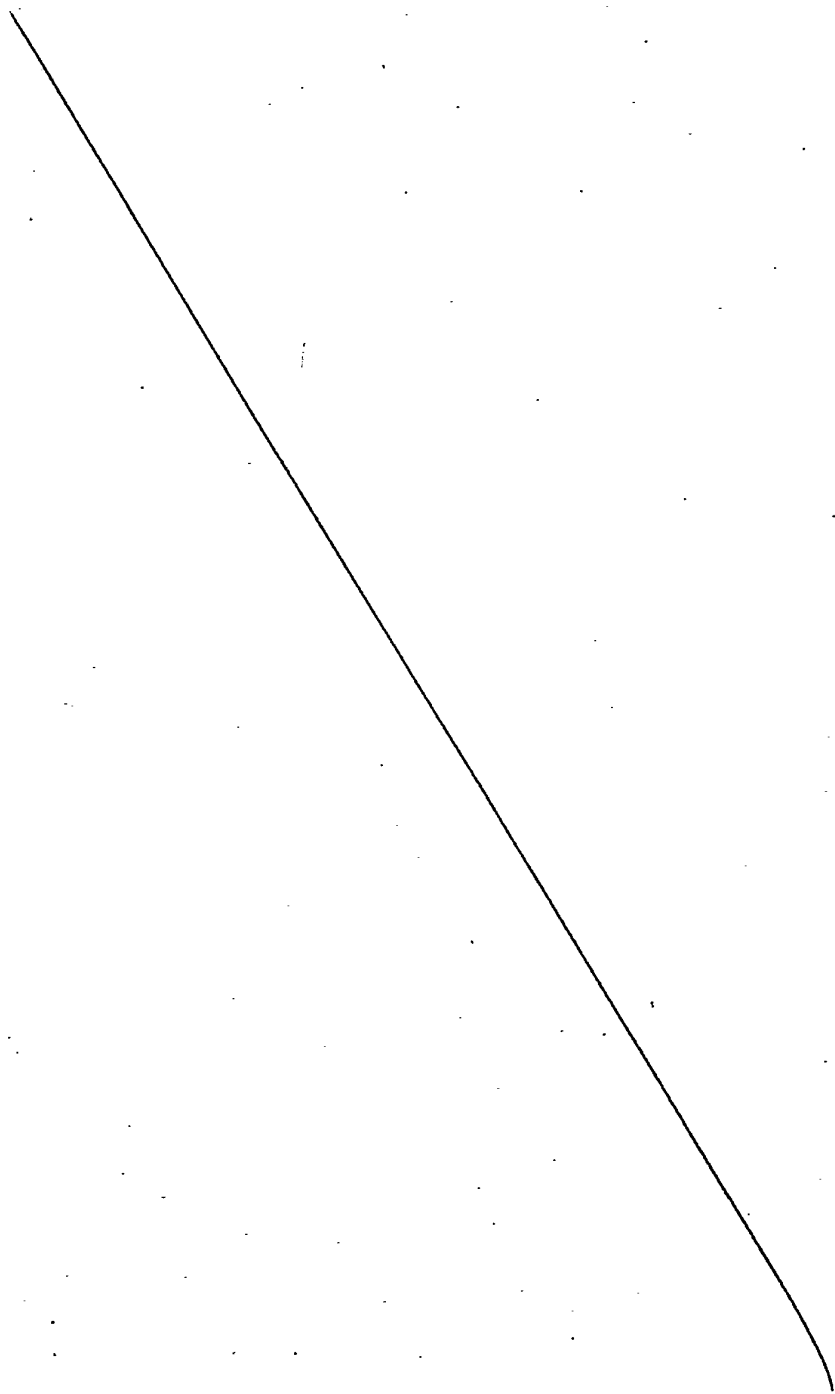
15

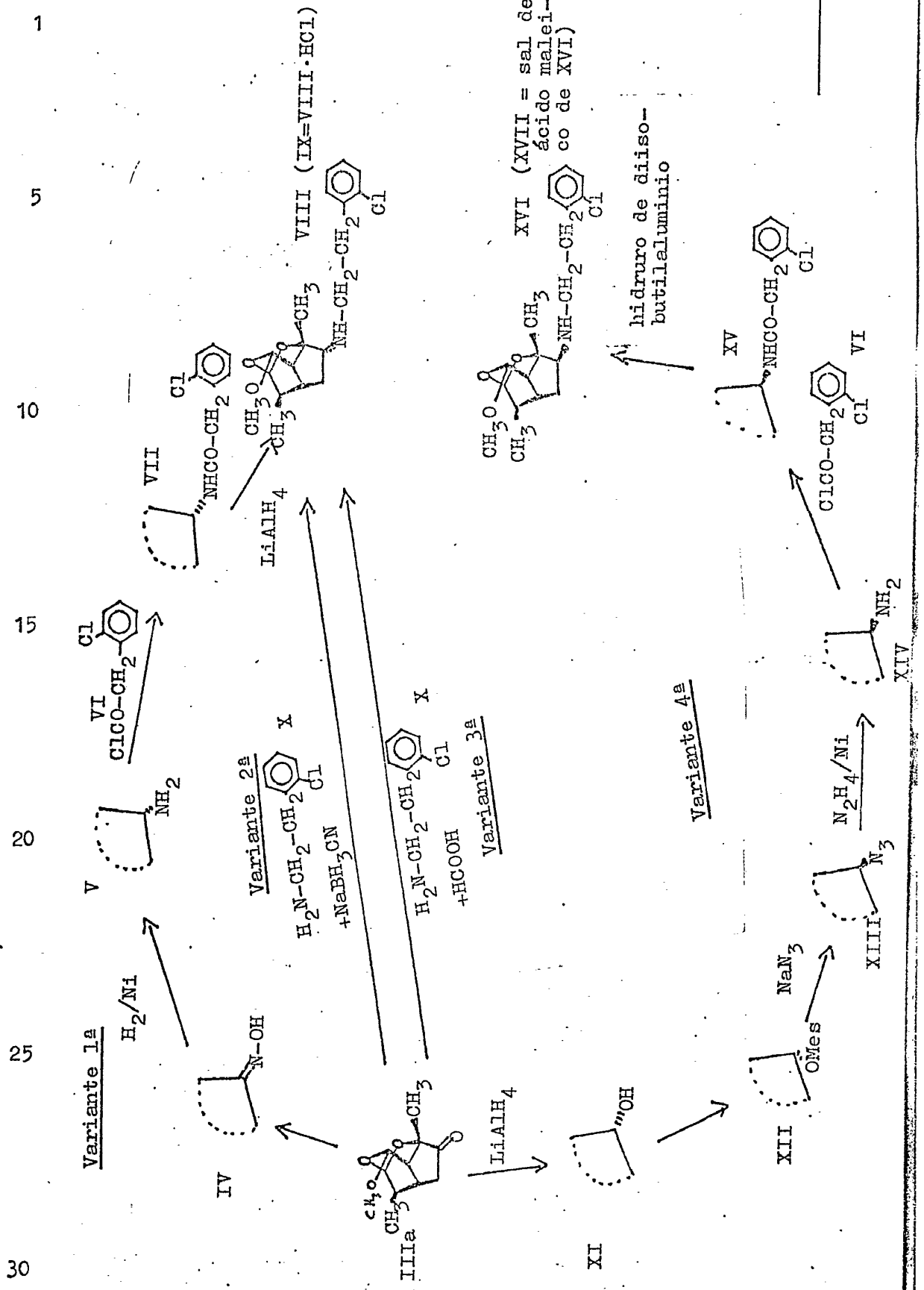
20

25

30

23117





1 Ejemplo 1:

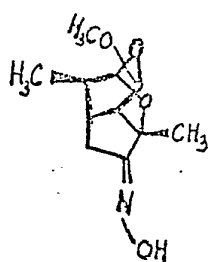
Preparación de clorhidrato de 4 α -[2-(2-clorofenil)-etila-
mino]-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]de-
cano (IX) a partir de 3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatricici-
clo[4,3,1,0^{3,7}]decan-4-ona (IIIa).

5 Variante 1ª

a) Preparación de 3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo-
[4,3,1,0^{3,7}]decan-4-on-oxima (IV) a partir de IIIa.

5 g de IIIa en 70 ml de piridina se mezclaron con 1,75 g
de cloruro de hidroxilamonio y se agitaron durante 2 ho-
ras a la temperatura ambiente. Después se concentró por
evaporación varias veces hasta sequedad con etanol, se
vertió sobre hielo/agua y se extrajo con éter. Las fases
orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron
y se concentraron. La sustancia se cristalizó en éter/n-
hexano.

Rendimiento 4,7 g de IV (= 89 % de la teoría)



Fórmula empírica: C₁₁H₁₇O₄N

Peso molecular: 227,24

P.f.: 98 - 101º

[α]_D²⁰: -31º (metanol)

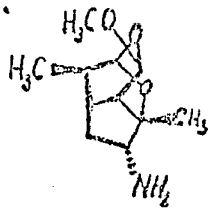
IV

b) Preparación de 4 α -amino-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxa-
tricciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (V) a partir de IV.

5 g de IV en 150 ml de metanol se mezclaron con níquel
Raney y se hidrogenaron a temperatura ambiente y presión
normal. Al término de la absorción de hidrógeno se sepa-
ró el catalizador por filtración y se concentró en va-
cío.

Rendimiento 4,1 g de V (\cong 87 % de la teoría)

1

Fórmula empírica: $C_{11}H_{19}O_3N$

Peso molecular: 213,76

P.f.: < 0°

5

V

c) Preparación de 4 α -[2-(2-clorofenil)-acetamido]-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (VII) a partir de V.

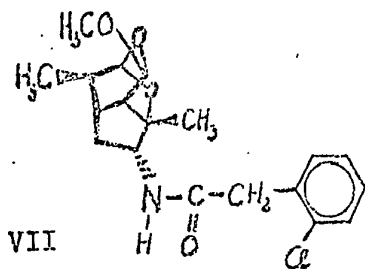
10

35,3 g (0,16 moles) de V se disolvieron en 150 ml de tolueno y se mezclaron con 10 ml de piridina. Esta solución se añadió gota a gota a una solución de 32,13 g (0,17 moles) de cloruro de ácido 2-clorofenilacético (VI) en 75 ml de tolueno. La solución se agitó durante 1 hora más a la temperatura ambiente, y a continuación se concentró por evaporación varias veces hasta sequedad con tolueno. El residuo se recogió con cloruro de metileno y se agitó 1 vez frente a agua. Después del secado de la fase orgánica, se concentró en vacío. Rendimiento 47,4 g de producto bruto (= 78% de la teoría). Después de purificación sobre óxido de aluminio con CH_2Cl_2/n -hexano se obtuvieron 33,7 g (55 % de la teoría) de producto cristalizado.

15

20

25



VII

Fórmula empírica: $C_{19}H_{24}O_4NCl$

Peso molecular: 365,85

P.f.: 130 - 133°

[α]_D²⁰: -13° (metanol)

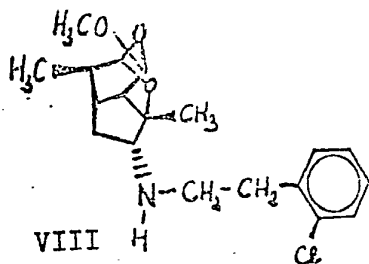
30

23117

1 d) Preparación de 4 α -[2-(2-clorofenil)-etilamino]-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (VIII) a partir de VII

5 1 g de VII en 30 ml de tetrahidrofurano (seco) se mezclaron, gota a gota y a 0°, con 1 ml de hidruro de dietilaluminio en 5 ml de tetrahidrofurano, y la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió cuidadosamente una solución de 1 - 2 % de agua en metanol, y después se mezcló con agua. Después de adición de solución de NaHCO₃ hasta reacción alcalina, se extrajo con cloruro de metileno. Después del secado y de la filtración, la fase orgánica se concentró en vacío. Resultaron 0,9 g de producto bruto.

15



VIII

Fórmula empírica: C₁₉H₂₆O₃NCl

Peso molecular: 353,87

P.f.: < 0°

[α]_D²⁰: -57° (metanol)

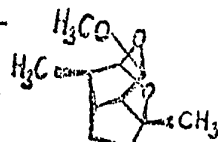
20

e) Preparación de clorhidrato de 4 α -[2-(2-clorofenil)-etilamino]-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (IX) a partir de VIII.

25 0,9 g de amina bruta en 10 ml de éter se mezclaron, gota a gota y con agitación, con 10 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 por ciento. Se agitó durante 30 minutos más y el precipitado se separó por filtración. Recristalizado en metanol/éter dió 0,9 g de IX (85 % de la teoría).

3 30

1

Fórmula empírica: $C_{19}H_{27}O_3NCl_2$

Peso molecular: 389,37

P.f.: 231 - 233°

 $[\alpha]_D^{20} : -17,2^{\circ}$

5

IX

Variante 2ª

Preparación de clorhidrato de 4- α -(2-(2-clorofenil)-etilamino)-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (IX) directamente a partir de 3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decan-4-ona (IIIa).

30 g de (IIIa) en 500 ml de etanol absoluto se mezclaron con 27 g de 2-(2-clorofenil)-etilamina (X) y 1 ml de HCl concentrado. Después de 1 hora de agitación a la temperatura ambiente, se añadieron 50 g de $MgSO_4$ (seco) y la solución se agitó otras 2 horas. Después de ello, se añadieron en pequeñas porciones a lo largo de varios días 10 g de cianoborohidruro de sodio. A continuación se separó por destilación una parte del etanol, y la solución, después de adición de 300 ml de agua, se extrajo con éter. La fase orgánica reunida se concentró algo y después se mezcló con solución al 10 por ciento de HCl. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con éter.

15

20

Rendimiento: 26 g $\hat{=}$ 43 % de la teoría

25

Variante 3ª

Preparación de clorhidrato de 4- α -(2-(2-clorofenil)-etilamino)-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (IX) directamente a partir de 3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decan-4-ona (IIIa).

30

30 g de IIIa y 50 g de 2-(2-clorofenil)-etilamina

23117

1 X se mezclaron con 9 ml de ácido fórmico y se calentaron
 con agitación a 150°. Después de 6 horas se enfrió la so-
 lución y se mezcló con 100 ml de agua y 50 ml de éter. A
 continuación se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico semi-
 5 concentrado. El precipitado resultante se separó por fil-
 tración y se recristalizó en metanol/éter. Rendimiento: 42
 g de producto bruto (83 %)

32 g = 63 % de la teoría (después de recristaliza-
 ción).

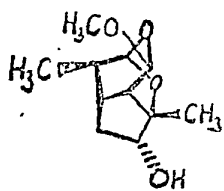
10 Variante 4ª

Preparación de maleato de 4β-2-(2-clorofenil)-
 -etilamino-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,
 0^{3,7}]decano (XVI) a partir de 3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-
 -dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decan-4-ona (IIIa).

15 a) Preparación de 4α-hidroxi-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-
 -dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XI) a partir de IIIa.
 7 g de IIIa se disolvieron en 100 ml de éter absoluto
 y se añadieron gota a gota a una suspensión de 1,4 g de
 LiAlH₄ en 50 ml de éter. Se agitó durante 30 minutos a
 20 la temperatura ambiente. A continuación se mezcló con
 éter húmedo y con agua, y la fase acuosa se extrajo con
 éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se fil-
 traron y se concentraron.

Rendimiento 5,9 g de XI

25



XI

Fórmula empírica: C₁₁H₁₈O₄

Peso molecular: 214,76

P.f.: < 0°

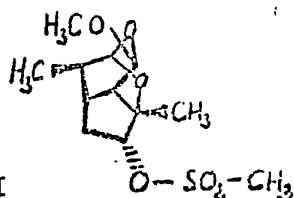
[α]_D²⁰ : -65° (metanol)

30

23117

1 b) Preparación de 4 β -metansulfonato-3,10-dimetil-8-metoxi-
-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XII) a partir de
XI.

5 1 g de XI se disolvió en 5 ml de piridina. Con enfriamien
to con hielo, se añadieron gota a gota 0,7 ml de cloruro
de metansulfonilo en 3 ml de piridina. Después, la solu
10 ción se dejó durante la noche en el frigorífico. A con
tinuación se recogió varias veces con etanol y se concen
tró a sequedad. El residuo se recogió con éter y se agi
tó frente a agua. Después del secado y de la filtración,
la fase orgánica se concentró. Rendimiento: 0,9 g.



Fórmula empírica: $C_{12}H_{20}SO_6$

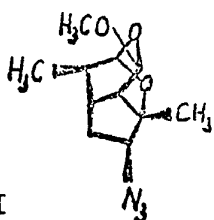
Peso molecular: 292,35

P.f.: 102 - 103°

$[\alpha]_D^{20}$: -32,7° (metanol)

20 c) Preparación de 4 β -azido-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dio
xatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XIII) a partir de XII.

25 1 g de XII en 15 ml de dimetilformamida se mezclaron con
2,5 g de azida de sodio y se calentaron con agitación a
150°. Al cabo de 6 horas se concentró por evaporación el
disolvente, el residuo se recogió en éter y se lavó con
agua. Después del secado de la fase orgánica sobre Na_2SO_4 ,
se separó por filtración y se concentró en vacío. Rendi
miento 0,7 g (85 % de la teoría).



Fórmula empírica: $C_{11}H_{17}N_3O_3$

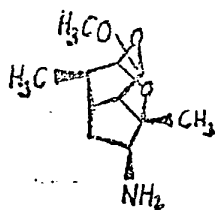
Peso molecular: 239,27

P.f.: < 0°

$[\alpha]_D^{20}$: + 27° (metanol)

1 d) Preparación de 4β -amino-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XIV) a partir de XIII.

1 g de XIII en 10 ml de metanol puro según análisis se
 5 mezclaron con 2 ml de hidrato de hidrazina (al 80 por
 ciento). A la solución se le añadió una pizca de espátula
 de níquel Raney, después de lo cual comenzó espontáneamente
 un desprendimiento de gas, que cesó al cabo de
 unos 30 minutos. A continuación se filtró la solución, el
 10 residuo se lavó con metanol, y las fases orgánicas reunidas
 se concentraron. Después de la purificación sobre gel
 de sílice mediante n-hexano/éter se obtuvieron 0,8 g de
 XIV (90 % de la teoría).



XIV

Fórmula empírica: C₁₁H₁₉O₃N

Peso molecular: 213,31

P.f.: < 0°

[α]_D²⁰: -10,6° (metanol)

15

20

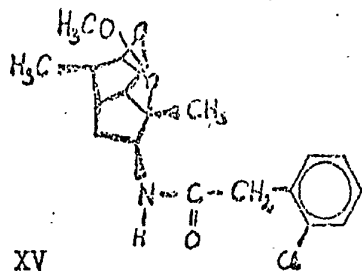
25

30

e) Preparación de 4β -[2-(2-clorofenil)-acetamido]-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XV) a partir de XIV.

7,8 g de XIV en 50 ml de benceno se mezclaron con 5 ml
 de piridina. A la temperatura ambiente y en atmósfera
 de nitrógeno se añadieron, gota a gota, 7,5 ml de cloruro
 25 de ácido 2-clorofenilacético (VI) en 20 ml de benceno.
 A continuación la solución se concentró varias veces con
 tolueno. El residuo se recogió en cloruro de metileno, y
 se agitó frente a agua. La fase orgánica se secó, y después
 de la filtración, se concentró. Rendimiento 11,5 g
 de producto cristalizado bruto (86,1 % de la teoría).

1



5

XV

Fórmula empírica: $C_{19}H_{24}O_4NCl$

Peso molecular: 365,85

P.f.: 202 - 204°

 $[\alpha]_D^{20}$: -21,2° (metanol)

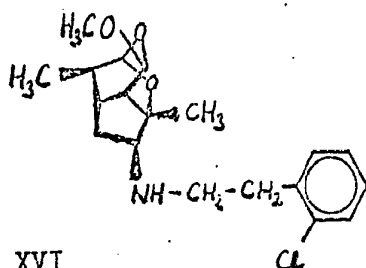
f) Preparación de 4β-(2-(2-clorofenil)-etilamino)-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XVI) a partir de XV.

10

9,7 g del producto cristalizado bruto XV en 100 ml de benceno se mezclaron con 27 ml de hidruro de diisobutil-aluminio (al 70 % en tolueno). Después se continuó agitando durante 1 hora a la temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadieron gota a gota 50 ml de una solución al 10 por ciento de metanol en benceno, seguidos de 50 ml de metanol. La solución se concentró por evaporación, el residuo se recogió en éter y se agitó frente a agua. La fase orgánica se secó y se concentró. Rendimiento: 4,36 g (46 % de la teoría).

15

20



XVI

Fórmula empírica: $C_{19}H_{26}O_3NCl$

Peso molecular: 353,87

P.f.: < 0°

 $[\alpha]_D^{20}$: + 24,8° (metanol)

25

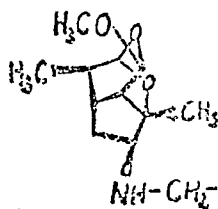
g) Preparación de maleato de 4β-(2-(2-clorofenil)etilamino)-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XVII) a partir de XVI.

4,3 g de (XVI) se disolvieron en 50 ml de éter. En el espacio de 20 minutos se añadieron gota a gota a la solución 1,5 g de ácido maleico en 20 ml de éter. El pre-

30

23117

1 cipitado separado se aisló por filtración y se secó. Rendimiento: 4,5 $\hat{=}$ 78 % de la teoría.



Fórmula empírica: $C_{23}H_{30}O_7NCl$

Peso molecular: 469,94

P.f.: 175 - 177°

XVII

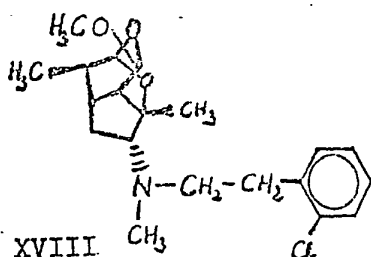
$[\alpha]_D^{20}$: + 22° (metanol)

Ejemplo 2:

10 a) Preparación de 4 α -N-[2-(2-clorofenil)-etil]-metilamino-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XVIII) a partir de VIII.

5 g de VIII en 100 ml de metanol se mezclaron con 5 ml de solución de formol (al 37 por ciento) y con una pizca de espátula de níquel Raney. A continuación se hidrogenó a temperatura ambiente y presión normal. Al término de la absorción de hidrógeno se separó el catalizador por filtración, se concentró, y se purificó sobre Al_2O_3 .

15 Rendimiento: 4,1 g $\hat{=}$ 79 % de la teoría



Fórmula empírica: $C_{20}H_{28}O_3NCl$

Peso molecular: 367,9

P.f.: < 0°

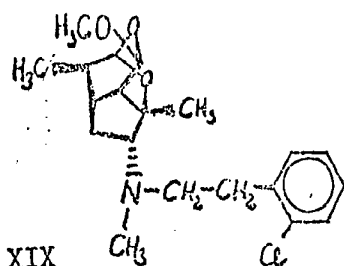
XVIII

25 b) Preparación de tartrato de 4 α -N-[2-(2-clorofenil)-etil]-metilamino-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XIX) a partir de XVIII.

2 g de 4 α -N-[2-(2-clorofenil)-etil]-metilamino-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano en 20 ml de metanol se mezclaron con 1,5 g de ácido tartárico, y la solución se calentó a 40°. El aceite precipi-

30

tado se separó y se trituro con éter. Rendimiento 7 g $\hat{=}$ 73 % de la teoría.

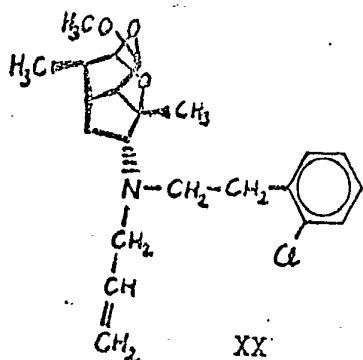


Fórmula empírica: $C_{24}H_{34}O_9NCl$
 Peso molecular: 517,99
 P.f.: 54 - 58° (amorfo)
 $[\alpha]_D^{20}$: -5° (metanol)

Ejemplo 3:

Preparación de 4 α -N-[2-(2-clorofenil)etil]-alila-
 mino-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]de-
 cano (XX) a partir de 4 α -[2-(2-clorofenil)-etilemino]-3,10-
 -dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (IX).

8,79 g de IX y 9 g de K_2CO_3 en 30 ml de dimetilfor-
 mamida se mezclaron gota a gota, a la temperatura ambiente,
 con 2,5 ml de bromuro de alilo. Se agitó durante 30 minutos
 a la temperatura ambiente, y después durante 6 horas a 50°. A
 continuación la solución se recogió con agua (saturada
 con $(NH_4)_2SO_4$) y se agitó con éter. Las fases orgánicas
 reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concen-
 traron. El producto bruto oleoso (9,2 g) se purificó sobre
 óxido de aluminio mediante éter/n-hexano. Rendimiento: 10,5
 g $\hat{=}$ 65 % de la teoría.

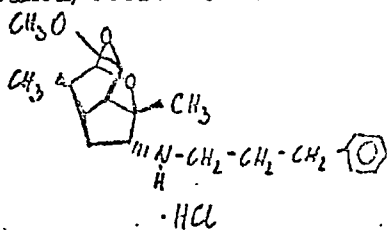


Fórmula empírica: $C_{22}H_{30}O_3NCl$
 Peso molecular: 391,92
 P.f. : < 0°
 $[\alpha]_D^{20}$: -62,8° (metanol)

1 Ejemplo 4:

Preparación de clorhidrato de 4 α -(3-fenilpropilamino)-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXI) a partir de 3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decan-4-ona (IIIa).

10 g de IIIa se mezclaron con 20 g de 3-fenilpropilamina y 3 ml de ácido fórmico, y se calentaron a 150°C durante 3 $\frac{1}{2}$ horas con agitación. A continuación se enfrió la solución y se recogió con 50 ml de éter. Después de adición de 100 ml de solución diluida de HCl, el precipitado separado se aisló por filtración y se recristalizó en metanol/éter. Se obtuvieron 7,64 g $\hat{=}$ 44,1 % de la teoría.

Fórmula empírica: C₂₀H₃₀O₃NCl

Peso molecular: 367,92

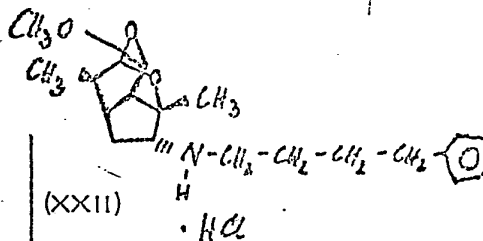
P.f.: 206 - 207°

 $[\alpha]_D^{20}$: -30,1° (metanol)

(XXI)

De modo análogo se prepararon:

20 clorhidrato de 4 α -(4-fenilbutilamino)-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXII)

Fórmula empírica: C₂₁H₃₂O₃NCl

Peso molecular: 381,94

P.f.: 208 - 210°

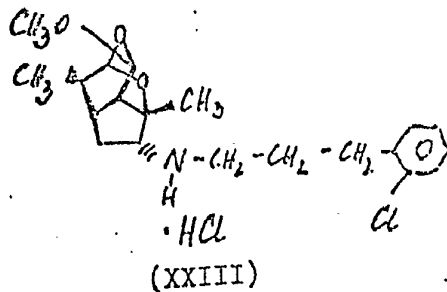
 $[\alpha]_D^{20}$: -36,9° (metanol)

(XXII)

Rendimiento: 8,7 g $\hat{=}$ 48,4 % de la teoría

30 Clorhidrato de 4 α -[3-(2-clorofenil)-propilamino]-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXIII)

1

Fórmula empírica: $C_{20}H_{29}NO_3Cl_2$

Peso molecular: 402,42

P.f.: 212 - 213°

 $[\alpha]_D^{20}$: -27,5° (metanol)

5

Rendimiento: 1,83 g \cong 61 % de la teoría.Ejemplo 5:

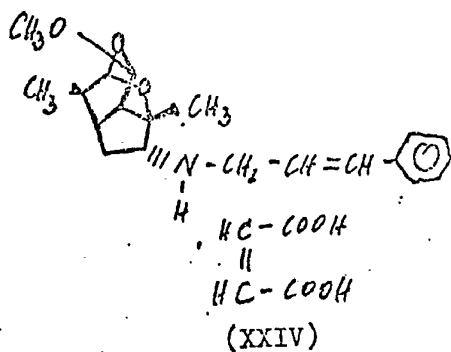
Preparación de maleato de 4 α -(cinamilamino)-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (XXIV) a partir de 4 α -amino-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano (V).

10

10 g de V en 50 ml de tetrahidrofurano se mezclaron con 6,2 g de aldehído cinámico y se hirvieron a reflujo durante 3 horas. A continuación se añadieron en porciones 20 ml de metanol y 1 g de NaBH₄. La solución se concentró en vacío, se mezcló con 50 ml de agua y se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se concentraron algo en vacío, y a continuación se mezclaron gota a gota con 4 g de ácido maleico en 20 ml de éter. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter y se secó en vacío. Rendimiento: 10,1 g de maleato \cong 48,5 % de la teoría.

15

20

Fórmula empírica: $C_{24}H_{31}O_7N$

Peso molecular: 445,40

P.f.: 188 - 190°

 $[\alpha]_D^{20}$: -37,3° (metanol)

25

30

23117

1

REIVINDICACIONES

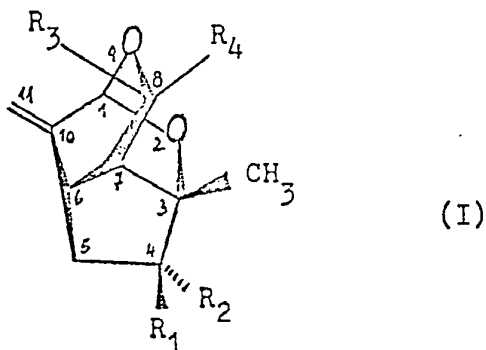
5

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:

10

1ª.- 2,9-Dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la fórmula general I,

15

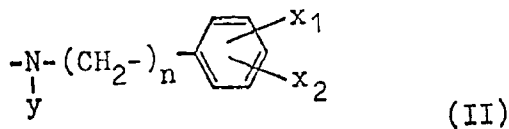


20

en la que uno de los dos radicales R_1 y R_2 significa hidrógeno y el otro un radical arilalcoholamino o arilalcoholen-amino, y uno de los dos radicales R_3 y R_4 significa hidrógeno y el otro un radical alcoxi, y el doble enlace 10,11 puede también estar hidrogenado.

25

2ª.- 2,9-Dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos según la reivindicación 1ª, caracterizados porque el radical arilalcoholamino o arilalcoholen-amino tiene la fórmula general II,



1 en la que n puede adoptar cualquier valor numérico entero
 de 2 a 4, o $(\text{CH}_2)_n$ puede representar también una cadena
 alcohilénica con 2 a 4 átomos de carbono, y X_1 y/o X_2 pue-
 5 den ser hidrógeno, halógeno, alcoholo con 1 a 4 átomos de
 carbono, alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, o hidroxilo, y
 puede ser hidrógeno o alcohol(en) con 1 a 6 átomos de car-
 bono.

3^a.- 4α - $\sqrt{2}$ -(2-clorofenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -3-metil-8-
 -metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^3,7}$ decano.

10 4^a.- 4α - $\sqrt{2}$ -(2-clorofenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -3,10-dime-
 til-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^3,7}$ decano.

5^a.- 4β - $\sqrt{2}$ -(2-clorofenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -3-metil-8-
 -metoxi-10-metilen-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^3,7}$ decano.

15 6^a.- 4β - $\sqrt{2}$ -(2-clorofenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -3,10-dimetil-
 -8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^3,7}$ decano.

7^a.- 4α - $\sqrt{2}$ -(2-metoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -3,10-dime-
 til-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^3,7}$ decano.

8^a.- 4α - $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -3,10-
 -dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^3,7}$ decano.

20 9^a.- 4α - $\sqrt{2}$ -(4-fluorofenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -3,10-dime-
 til-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^3,7}$ decano.

10^a.- 4α - $\sqrt{2}$ -(2-fluorofenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -3,10-dime-
 til-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^3,7}$ decano.

25 11^a.- 4α - $\sqrt{2}$ -(2-bromofenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -3,10-dimetil-
 -8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^3,7}$ decano.

12^a.- 4α -N- $\sqrt{2}$ -(2-clorofenil)-etil $\sqrt{7}$ -metilamino-3,10-
 -dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^3,7}$ decano.

13^a.- 4α -N- $\sqrt{2}$ -(2-clorofenil)-etil $\sqrt{7}$ -alilamino-3,10-
 -dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo $\sqrt{4,3,1,0^3,7}$ decano.

30 13^a.- 4α -(3-fenilpropilamino)-3,10-dimetil-8-meto-

1 xi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano.

13b^a.- 4 α -(4-fenilbutilamino)-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano.

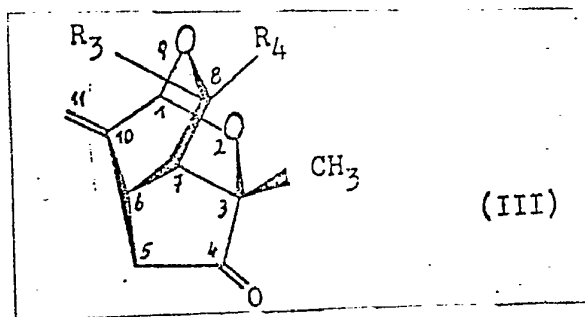
5 13c^a.- 4 α -[3-(2-clorofenil)-propilamino]-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano.

13d^a.- 4 α -(cinamilamino)-3,10-dimetil-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano.

10 14^a.- Sales de 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos según una de las reivindicaciones 1^a a 13^a con ácidos fisiológicamente inócuos.

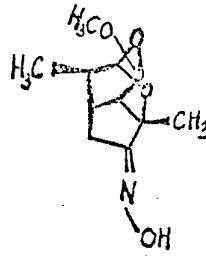
15^a.- Sales según la reivindicación 14^a, caracterizadas porque los ácidos son ácido clorhídrico, ácido maleico o ácido tartárico.

15 16^a.- Procedimiento para la preparación de 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la fórmula general I, en la que R₁ significa hidrógeno y R₂ significa arilalcoholamino, y R₃ y R₄ tienen los significados antes mencionados, y el doble enlace 10,11 puede también estar hidrogenado, caracterizado porque una 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decan-
20 -4-ona de la fórmula general III



25 en la que R₃ y R₄ tienen los significados antes mencionados y el doble enlace 10,11 puede también estar hidrogenado, se transforma en una oxima correspondiente a la fórmula IV,

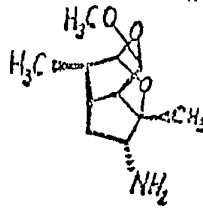
1



IV

5

ésta se reduce estereoespecíficamente para formar la α -amina correspondiente a la fórmula V,

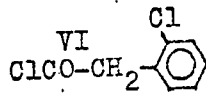


V

10

la amina se hace reaccionar con cloruros de ácidos arilalcohilcarboxílicos correspondientemente sustituidos correspondientes a la fórmula VI,

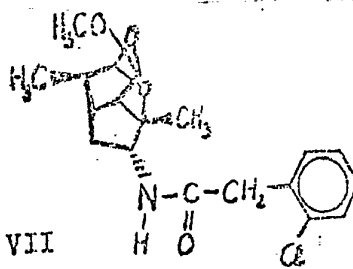
15



VI

20

la amida de ácido carboxílico obtenida correspondiente a la fórmula VII,



VII

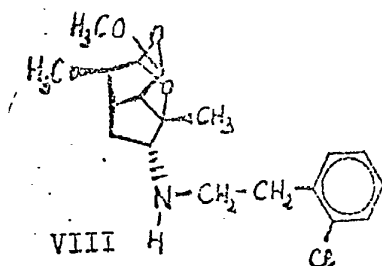
25

se reduce para formar el 4- α -arilalcohilamino-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano deseado, correspondiente a la fórmula VIII,

30

23117

1



5

y éste se alcohola eventualmente en el nitrógeno.

10

17^a.- Procedimiento según la reivindicación 16^a, caracterizado porque la reducción de la oxima para formar la amina se realiza mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney como catalizador.

15

18^a.- Procedimiento según la reivindicación 16^a, caracterizado porque la reducción de la amida de ácido carboxílico para formar la amina se realiza mediante hidruros metálicos en disolventes, de preferencia mediante hidruro de dietilaluminio o hidruro de litio y aluminio, en éter, tetrahidrofurano, dioxano o diglima.

20

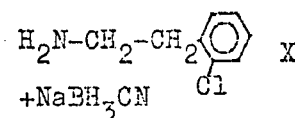
19^a.- Procedimiento según la reivindicación 18^a, caracterizado porque la reducción con hidruro de aluminio y litio se lleva a cabo en dioxano o diglima a temperatura elevada, de preferencia a 100°C.

25

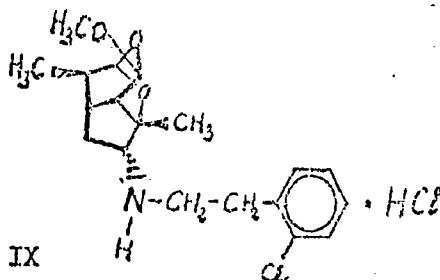
20^a.- Procedimiento para la preparación de 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la fórmula general I, en la que R₁ significa hidrógeno y R₂ significa arilalcoholamino, y R₃ y R₄ tienen los significados antes mencionados, y el doble enlace 10,11 puede también estar hidrogenado, caracterizado porque una 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decan-4-ona de la fórmula general III, en la que R₃ y R₄ tienen los significados antes mencionados y el doble enlace 10,11 puede también estar hidrogenado, se somete a aminación reductora estereoespecíficamente con una arilalcoholamino

30

1 mina correspondientemente sustituida, correspondiente a la fórmula X,



5 para formar el 4- α -arilalcoholamino-2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano deseado, correspondiente a la fórmula IX,



y éste eventualmente se alcohola en el nitrógeno.

15 21^a.- Procedimiento según la reivindicación 20^a, caracterizado porque la aminación reductora se realiza en presencia de cianoborohidruro de sodio en un disolvente.

22^a.- Procedimiento según la reivindicación 20^a, caracterizado porque la aminación reductora se realiza en presencia de ácido fórmico en un disolvente.

20 23^a.- Procedimiento según la reivindicación 22^a, caracterizado porque la aminación reductora se realiza a temperaturas elevadas, de preferencia de 120°C a 180°C.

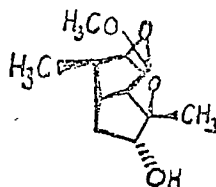
25 24^a.- Procedimiento para la preparación de 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos de la fórmula general I, en la que R₁ significa arilalcoholamino y R₂ significa hidrógeno, y R₃ y R₄ tienen los significados antes mencionados, y el doble enlace 10,11 puede también estar hidrogenado, caracterizado porque una 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decan-4-ona de la fórmula general III, en la que R₃ y R₄ tienen los significados antes mencionados y el doble enlace 10,11

30

23117

1 puede también estar hidrogenado, se reduce estereoespecífica-
 mente para formar correspondiente compuesto 4- α -hidroxili-
 co de la fórmula XI,

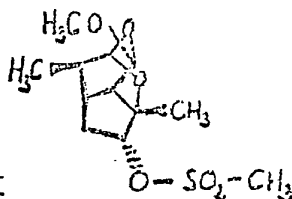
5



XI

10 éste se transforma con cloruro de ácido metansulfónico o
 con cloruro de ácido para-toluenosulfónico en los corres-
 pondientes mesilatos o tosilatos, correspondientes a la fór-
 mula XII,

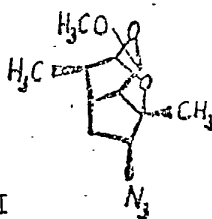
15



XII

éstos se hacen reaccionar con azidas de metales alcalinos,
 de preferencia con azida de sodio, en un disolvente, la
 4- β -azida obtenida, correspondiente a la fórmula XIII,

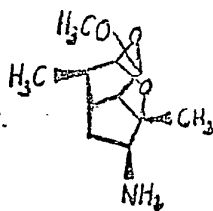
20



XIII

se reduce para formar la amina correspondiente de la fórmu-
 la XIV,

25

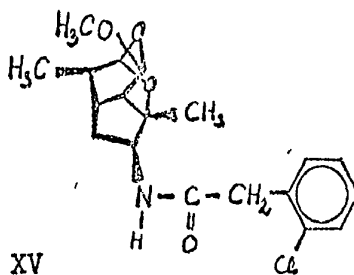


XIV

30 la amina se hace reaccionar con cloruros de ácidos arilal-

1 cohilcarboxílicos correspondientemente sustituidos, corres-
pondientes a la fórmula VI, la amida de ácido carboxílico
obtenida, correspondiente a la fórmula XV,

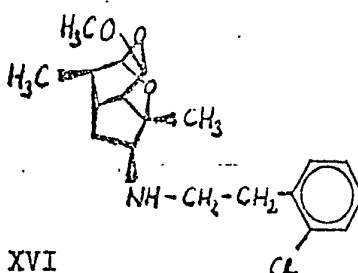
5



10

se reduce para formar el 4- β -arilalcoholamino-2,9-dioxatri-
ciclo[4,3,1,0^{3,7}]decano deseado, correspondiente a la fórmu-
la XVI,

15



y éste se alcohola eventualmente en el nitrógeno.

20

25^a.- Procedimiento según la reivindicación 24^a,
caracterizado porque la reacción de los 4 α -mesilatos o
4 α -tosilatos para formar los correspondientes compuestos
4 β -azídicos, se lleva a cabo en un disolvente aprótico, de
preferencia dimetilformamida o hexametiltriánida de ácido
fosfórico.

25

26^a.- Procedimiento según la reivindicación 24^a,
caracterizado porque la reducción de la azida para formar
la amina se realiza con hidrógeno o hidrazina, en presencia
de níquel Raney como catalizador.

30

27^a.- Procedimiento según la reivindicación 24^a, ca-
racterizado porque la reducción de los derivados de amidas
de ácidos carboxílicos se lleva a cabo con hidruros metáli-

23117

Ⓔ

1 cos complejos, de preferencia con hidruro de diisobutilalu-
minio o con diborano.

5 28ª.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 16ª a 27ª, caracterizado porque como decanona de la fór-
mula III sirve una 8-metoxi-decanona.

10 29ª.- Procedimiento para la preparación de las sa-
les según una de las reivindicaciones 14ª y 15ª, caracte-
rizado porque los 2,9-dioxatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos se-
gún una de las reivindicaciones 1ª a 13ª, se disuelven en
disolventes orgánicos y se mezclan con una solución del áci-
do, formándose las correspondientes sales, que después son
separadas por filtración o precipitadas.

15 30ª.- Procedimiento según la reivindicación 29ª, ca-
racterizado porque como disolvente se emplean de preferencia
éter, metanol, etanol o isopropanol, o mezclas de estos di-
solventes.

31ª.- Procedimiento para la preparación de 2,9-dio-
xatriciclo[4,3,1,0^{3,7}]decanos.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 06.DIC.1977

P.A.

25 **Fernando de Elizaburu**
Por Poder

30

23117

VAL