

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES

11

NUMERO	476.241
FECHA DE PRESENTACION	21-12-78

10 A1

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
31 NUMERO		
53446/77	22 de diciembre de 1.977	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para la preparación de derivados de tetraciclo- nonano.

71 SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)
DOUGLAS LINTIN SWALLOW.

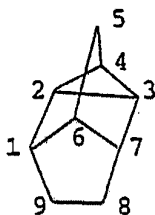
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados amínicos de tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano que poseen propiedades antivirósicas.

Se asegura que el 8-aminotetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano posee propiedades antivirósicas (patente del Reino Unido No. 1.180.749). También es sabido que el 1-aminoadamantano tiene actividad contra el virus A₂ de la gripe, (W.L.Davies y otros, Science, 1964, 144, 862). Ahora se ha descubierto que el compuesto conocido, 8-aminometiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano, (H.K.Hall, J.Org.Chem. 1960, 25, 42) y varios nuevos derivados sustituidos del mismo poseen una alta actividad, tanto en el laboratorio como en vivo, contra una serie de virus gripales.

El sistema anular del tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano tiene los siguientes números:

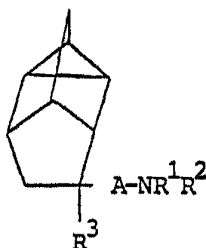


(I)

La configuración del sustituyente en la posición 8 que se halla sobre el plano formado por los átomos de carbono 1,6,7,8 y 9 se define como una exoconfiguración. La del sustituyente en la posición 8 que se halla debajo de este plano se

define como una endoconfiguración.

De acuerdo con la invención se provee una composición farmacéutica que contiene un derivado de tetraciclonoanano de la siguiente fórmula:



(II)

5 donde R^1 , R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o distintos, son átomos de hidrógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y A es un radical de la fórmula CH_2CH_2 ó $CH-R^4$, en que R^4 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical ciclohexilo, un radical fenilalquilo en
10 que la parte alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, ó un radical fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno ó por un radical alquilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; ó bien una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable
15 del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Se observará que el compuesto de la fórmula II puede existir en diversas formas isoméricas debido a la ubicación geométrica relativa de los sustituyentes A, R^3 y R^4 . Cabe señalar que la presente invención comprende a cada uno de estos
20

isómeros, solos o bien en mezclas.

Se observará también que el isómero exo ó endo de la fórmula II, posee uno o dos centros asimétricos, a saber, los átomos de carbono portadores de R³ y R⁴. Cuando hay dos centros asimétricos presentes, cada isómero exo ó endo puede, por su-
5 puesto, ocurrir en dos formas diastereoisoméricas. La forma racémica de cualquier isómero individual de la fórmula II puede, por lo tanto, resolverse en dos enantiómeros ópticamente activos. Cabe señalar que la presente invención comprende la forma
10 racémica del isómero individual de la fórmula II, y, además, cualquier isómero óptico que posee las propiedades útiles de la composición de la invención tal como se define más adelante. Es bien conocido en el ramo cómo pueden separarse tales isóme-
ros, tanto geométricos como ópticos, y cómo pueden determinarse sus propiedades biológicas.
15

La composición de la invención puede obtenerse por medios convencionales usando diluyentes o portadores convencio-
nales, y puede ser en forma apropiada para su administración oral, por ejemplo, como comprimido, solución o suspensión acuosa o aceitosa, emulsión, polvos dispersables, gránulos, jarabe
20 o elixir; o para su administración por vía parenteral, por ejemplo en forma de una solución o suspensión acuosa o aceitosa inyectable estéril; o para administración nasal, por ejemplo en forma de un polvo o gotas, rocío o aerosol nasales; o
25 bien para su administración por vía rectal, por ejemplo en -

forma de supositorio.

En los ejemplos 1 a 3 se describen algunas formulaciones en particular. Los entendidos en la materia comprenderán que estas formulaciones representan sólo algunos métodos particulares de la preparación y, por ejemplo, la concentración de la dosis puede variarse para satisfacer determinados requisitos.

Todos los compuestos de la fórmula II, aparte de aquél en que A es CHR^4 y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son todos átomos de hidrógeno, son nuevos, y estos nuevos compuestos se proveen, por lo tanto, como otra característica de la invención.

Así, pues, de acuerdo con otra característica de la invención, se provee un derivado de tetraciclonoano de la fórmula II, donde R^1 , R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o distintos, son átomos de hidrógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y A es un radical de la fórmula CH_2CH_2 ó CH-R^4 , donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical ciclohexilo, un radical fenilalquilo en el cual la parte alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o un radical fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alquilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, a condición de que cuando A es un radical de la fórmula CHR^4 , por lo menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no sea un átomo de hidrógeno; y las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables del mismo.

Un valor particular de R^1 , R^2 ó R^3 cuando es un radical alquilo es un radical metilo.

Un valor particular de R^4 cuando es un radical alquilo es un radical metilo, etilo, n-propilo ó i-propilo.

5 Un valor particular de R^4 cuando es un radical fenilalquilo es un radical 3-fenilpropilo.

10 Un valor particular del sustituyente opcional de R^4 cuando R^4 es un radical fenilo es un átomo de flúor, cloro ó bromo o un radical metilo ó metoxi. Una posición preferida para dicho sustituyente opcional es la posición 4 en el radical fenilo.

15 Una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula II es, por ejemplo, una sal formada con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico, una sal formada con un ácido carboxílico, tal como ácido acético, benzoico, mandélico, tartárico, adípico, láctico, cítrico, glucónico, oxálico y succínico, o una sal formada con un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico o ácido tolueno-p-sulfónico.

20 Un grupo preferido de compuestos de la invención es el de la fórmula II, donde R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, R^3 es un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y A es un radical de la fórmula CH_2CH_2 ó CHR^4 , en que R^4 es un radical metilo o un radical fenilo.

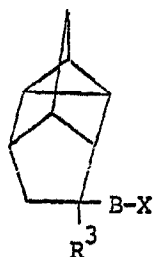
25 Un grupo especialmente preferido de compuestos de

la invención es el de la fórmula II en que R^1 , R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno y A es un radical de la fórmula CHR^4 en que R^4 es un radical metilo.

5 Los dos compuestos especialmente preferidos de la invención son aquéllos de la fórmula II en que R^1 , R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno y A, que está en la configuración exo, es un radical de la fórmula CHR^4 en que R^4 es un radical metilo, es decir, los dos diastereoisómeros descritos con el nombre de exo-8-(1-aminoetilo)tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano.

10 El derivado de tetraciclónonano de la invención puede fabricarse por los métodos conocidos en sí para la fabricación de compuestos químicamente análogos. Por lo tanto se proveen los siguientes procesos, donde A, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados mencionados precedentemente, como características adicionales de la invención. El proceso de la invención se caracteriza por lo siguiente:

15 a) Para los compuestos en que R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, la reducción de un compuesto de la siguiente fórmula:



(III)

20 donde B es un radical metileno o una unión directa y X es un

radical ciano o carbamilo o un radical de la fórmula:



5 donde R^5 es un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo o un radical de la fórmula $Mg-Y$, donde Y es un átomo de cloro, bromo ó yodo, a condición de que cuando B es un radical metileno, R^4 sea un átomo de hidrógeno, y que, cuando B es una unión directa, por lo menos uno de R^3 y R^4 no sea un átomo de hidrógeno;

10 b) Para los compuestos en que uno, por lo menos, de R^1 y R^2 es un radical alquilo, la alquilización del correspondiente compuesto NH por medios convencionales;

c) Para los compuestos en que por lo menos uno de R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno, la hidrólisis del compuesto correspondiente en que el átomo de nitrógeno porta un radical acilo; o bien

15 d) Para un compuesto que sea un enantiómero ópticamente activo, la resolución del compuesto racémico de la fórmula II, o el empleo de uno de los procesos b) ó c) en que el material inicial sea un isómero resuelto.

20 Cuando el compuesto de la fórmula II se obtiene en forma de base libre y se requiere una sal, se hace reaccionar la base con un ácido que provea un anión farmacéuticamente aceptable.

El proceso a) puede efectuarse usando un agente -

reductor de hidruro complejo tal como hidruro de litio aluminio, en un diluyente o solvente, tal como éter. La reacción puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor. Alternativamente, el proceso a) puede efectuarse por hidrogenación en presencia de un catalizador, tal como rodio sobre alumina, y en un diluyente o solvente, tal como etanol. La reacción puede acelerarse o completarse efectuando la hidrogenación a alta presión, por ejemplo a 50 atmósferas, y/o a temperatura elevada, por ejemplo, de 60 °a 65°C. El Proceso b) puede efectuarse por alquilización del compuesto NH con un agente alquilizador tal como sulfato de dialquilo, por ejemplo, sulfato de dimetilo, o un haluro de alquilo, por ejemplo, yoduro de metilo. Alternativamente, el compuesto NH puede acidilizarse y el derivado de N-acilo reducirse con un agente reductor tal como hidruro de litio aluminio o cianoborohidruro de sodio.

El proceso c) puede efectuarse usando un sodio acuoso o alcohólico acuoso o hidróxido de potasio.

El material inicial de la fórmula III en que R^4 no es un átomo de hidrógeno y R^5 es Mg-Y puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto 8-ciano apropiado con un reactivo Grignard, por ejemplo como se describe en los ejemplos 4 y 5.

El material inicial de la fórmula III en que R^5 es un radical hidroxí puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de carbonilo correspondiente con hidroxilamina, tal co-

mo se describe en el ejemplo 6. El intermedio carbonilo en que R^4 es un átomo que no sea de hidrógeno, puede prepararse mediante una reacción Grignard en el compuesto 8-ciano correspondiente, por ejemplo como se describe en el ejemplo 6.

5 El intermedio que conduce al material inicial de la fórmula III en que R^3 es un radical alquilo puede prepararse por alquilización del compuesto 8-ciano correspondiente, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 9.

10 El material inicial de la fórmula III en que B es un radical metileno, R^3 es un átomo de hidrógeno y X es un radical ciano, puede prepararse como se describe en el ejemplo 11.

15 El material inicial que se emplea en el proceso c) puede prepararse por acidilación en piridina de la correspondiente oxima, seguido de la reducción de la unión doble e hidrólisis del producto acílico, como se describe en el ejemplo 14.

20 Tal como se menciona anteriormente, las composiciones y compuestos de la invención poseen actividad contra una serie de virus de la gripe. Esta actividad puede demostrarse en un ensayo de laboratorio con virus desarrollados en células de hígado de terneros, pero aún mejor en un ensayo con virus desarrollados en anillos traqueales de hurones. Este último ensayo es un indicador mucho más confiable de la actividad, puesto que emplea segmentos de un órgano meta de un animal de

25

sangre caliente y por lo tanto es intermedio entre un ensayo puro de laboratorio y un ensayo puro en vivo. Además, los compuestos y composiciones preferidos de la invención, cuando se ensayan en ratones, muestran una buena capacidad para reducir el crecimiento de virus de la gripe en los pulmones de animales infectados.

El ensayo en anillos traqueales de hurón se efectúa como sigue:

Se disecciona la tráquea de un hurón de 3 meses usando técnicas asépticas y se corta transversalmente en anillos el tejido. Se obtienen entre 30 y 40 anillos por tráquea. Se coloca cada anillo en un tubo de ensayo de vidrio (9 x 1 cm) esterilizado y se cubre con 0,5 ml de un medio estéril de mantenimiento que contiene una concentración apropiada del compuesto de ensayo. Las concentraciones finales del compuesto son 45µg/ml., 9 µg/ml., 1,8 µg/ml., 0,4 µg/ml., 0,08 µg/ml. y cero. Se usan tres tubos para cada concentración. Se incuban los tubos durante la noche a 37°C en un soporte que gira suavemente para que el medio nutriente bañe cada anillo traqueal.

En la mañana siguiente se examina cada anillo bajo un microscopio de poca potencia para determinar la proporción aproximada de cilias en el lumen interno del anillo que aún se late. La calificación es la siguiente:

4 ≡ 100 % cilias latiendo aún
3 ≡ 75 % cilias latiendo aún
2 ≡ 50 % cilias latiendo aún
1 ≡ 25 % cilias latiendo aún
0 ≡ 0 % cilias latiendo aún

5

10.

15

20

25

Este exámen inicial muestra si solo el compuesto es tóxico para el epitelio ciliado. Luego se infecta cada tubo agregando una cantidad uniforme de virus de la gripe y se deja incubar durante 2 horas a 37°C. Durante este tiempo el virus se absorbe sobre y en las células de cada anillo y comienza el proceso infeccioso. Después de 2 horas, se separan por decantación los líquidos que contienen los virus, se lavan suavemente los anillos con medio fresco y luego se agregan otros 0,5 ml del medio que contiene el compuesto. Se dejan incubar a 37°C hasta la mañana siguiente, cuando se hace un segundo exámen del epitelio ciliado. La calificación del control no infectado muestra el grado de toxicidad de la droga; la del control infectado pero sin droga, el grado de daño producido por medio de los virus; y la del tratado con droga, el grado de protección. Se quita el medio de cada tubo y se junta con el de los otros 2 tubos de igual concentración de droga. Las muestras mezcladas se tratan con 3 ml. de albúmina plasmática bovina esterilizada, se congelan a -20°C y se almacenan para la titulación futura del virus. Se agrega una nueva solución de la droga a cada juego de 3 tubos y se continúa la incubación.

Este proceso se repite 3 veces más, de manera que en total se obtienen 4 lotes de medios de cada dilución de la droga y de los controles. Se descongelan las muestras congeladas de los medios a 37°C y el virus que contienen se titula en células primarias de hígado de ternero usando el método conocido de hemadsorción cuantitativa (N.B. Finter, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1970, 173, 131). Por lo tanto, es posible comparar tanto visual como cualitativamente el efecto de un compuesto de ensayo sobre el desarrollo de virus de la gripe en piezas de epitelio ciliado traqueal.

Todos los compuestos ejemplificados en esta memoria son activos en este ensayo contra los virus de la gripe A₁ y A₂, y algunos compuestos también son activos contra el virus A₀ de la gripe. Por lo tanto, todos los compuestos ejemplificados en esta memoria son activos en este ensayo contra el virus A₂HK de la gripe a concentraciones de 5 µg/ml o menores y tienen una relación toxicidad/actividad que oscila entre 9 y más de 550. El compuesto conocido 8-aminotetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano no es activo a una concentración de 50 µg/ml contra el virus A₂HK de la gripe en este ensayo.

El ensayo contra el virus de la gripe en ratones se efectúa como sigue:

Se dosifican oralmente dos grupos de 10 ratones blancos machos exentos del patógeno específico, de 20 a 22 g de peso, con el compuesto de ensayo; un grupo a 125 mg/kg (2,5mg/ratón)

y un grupo a 50 mg/kg (1,0 mg/ratón). Un tercer grupo de 10 ratones no es tratado con el compuesto, utilizándose como grupo de control. Dos horas más tarde se colocan los ratones individualmente en una cámara de aerosol y se exponen durante 0,5 horas a un aerosol del virus de la gripe. Una hora después de ser infectados, y nuevamente 4 horas después de ser infectados, se dosifican los ratones de los dos primeros grupos por vía oral con el compuesto de ensayo. Al día siguiente se dosifican los mismos ratones con el compuesto de ensayo a las 9 horas, a las 13 horas y a las 17 horas, cuarenta y ocho horas después de ser infectados se matan todos los ratones y se les extirpan los pulmones. Se juntan los pulmones de cada grupo por separado en 2 grupos de 5 y, después de examinarlos para determinar si existen lesiones en la superficie de los pulmones, se homogenizan 6 grupos en una mezcladora con solución fisiológica de Hanks esterilizada. Los homogenados se centrifugan para quitar restos de tejido y los supernatantes se embotellan y se diluyen con 9 partes de albúmina plasmática bovina. Se almacenan luego los supernatantes a una temperatura de -20°C hasta que la concentración de virus en cada uno pueda ensayarse por el método de hemadsorción cuantitativa descrito más arriba. Por lo tanto, el desarrollo de virus en los pulmones de ratones tratados con la droga se puede comparar con el desarrollo de virus en los ratones no tratados y obtener una medida de la eficacia de la droga.

Los ratones que no reciben el compuesto de ensayo no muestran señales evidentes de toxicidad atribuibles al compuesto en este ensayo.

5 Al tratar una infección de gripe usando una composición de la invención es preferible usar una que permita al derivado de tetraciclonoanano de la invención producir un nivel virucida en las partes del cuerpo en que normalmente se desarrollan los virus de la gripe, por ejemplo las mucosas de la nariz, la boca, la garganta y los bronquios, ya sea por aplicación
10 ción directa de la composición a esas partes, o indirectamente produciendo un nivel suficiente del compuesto antivirósico en la sangre después de la dosificación.

Dichas composiciones preferidas para su aplicación directa son, por ejemplo, pastillas que pueden disolverse lentamente en la boca, a fin de bañar la boca y las vías asociadas con una solución o suspensión del ingrediente activo, y rocíos nasales o aerosoles húmedos en forma de una solución o suspensión del derivado de tetraciclonoanano en un líquido inerte farmacéuticamente aceptable, o un aerosol seco en polvo que
20 contiene el derivado de tetraciclonoanano en forma de polvo fino, cualquiera de los cuales puede inhalarse y depositarse en las vías nasales y bronquiales; las composiciones preferidas para dosaje oral son, por ejemplo, comprimidos que producen un nivel suficiente en la sangre.

25 Un comprimido o una píldora apropiados para uso

humano contiene entre 10 y 500 mg del compuesto antivirósico o entre 10 y 200 mg de un compuesto preferido de la invención. Un régimen para la profilaxis o el tratamiento de la gripe en el hombre es de uno a tres comprimidos, 2 a 4 veces por día.

5 Un rocío o aerosol nasal para uso humano contiene entre 2 mg y 300 mg del derivado de tetraciclonoano por ml de solución o suspensión, o de 2 mg a 40 mg por ml de un compuesto preferido de la invención, y para la profilaxis o el tratamiento de la gripe en el hombre se introduce por gotas o atomización entre 0,25 y 1 ml de dicha solución en la nariz del sujeto, de 3 a 6 veces por día.

10 La composición de la invención también puede contener otros compuestos útiles conocidos, por ejemplo agentes antivirósicos tales como amantadina, descongestionantes nasales, antipiréticos o antisépticos.

15 Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, la invención.

Ejemplo 1

20 Se mezcló una mezcla de sucrosa (88 g), magnesio (1 g), goma arábica (3 g), agua (3 ml) y 8-aminometiltetraciclo $\overline{4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}}$ clorhidrato de nonano (5 g) y luego se comprimieron formando pastillas duras, de manera que cada pastilla pesara 1,0 g. Dicha pastilla contenía 50 mg de clorhidrato de 8-aminometiltetraciclo $\overline{4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}}$ nonano.

Ejemplo 2

Se llenaron envases exprimibles de material plástico con una solución de clorhidrato de 8-aminometiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (1,0 g) en agua destilada esterilizada (99 g) que contenía clorbutol (0,5% p/p) y se taparon los envases con un pico apropiado para producir un rocío grueso al ser exprimidos, obteniendo así una composición rociable para inhalaciones.

Ejemplo 3

Se comprimió una mezcla íntima de clorhidrato de 8-aminometiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}] (33 g), almidón de maíz (22,5), fosfato de calcio (44,0 g) y estearato de magnesio (0,5 g) y la mezcla comprimida se pasó por una criba de malla 16, formando gránulos. Los gránulos resultantes se comprimieron para formar tabletas, cada una de las cuales contenía 50 mg del ingrediente activo.

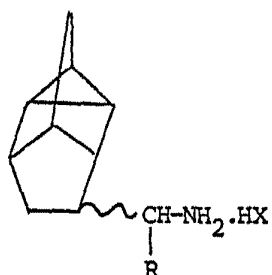
Ejemplo 4

Se preparó una solución de yoduro de magnesio metálico a partir de magnesio (12,0 g) y yoduro de metilo (71,0 g) en éter (400 ml). Se eliminó el éter por destilación y se reemplazó simultáneamente con tolueno seco (300 ml). A la solución de tolueno se agregó 8-cianotetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (58,0 g) (preparado como se describe en Schrauzer y Glockner, Chem. Ber., 1964, 97, 2451 y se demostró por cromatografía por gas líquido que era una mezcla de exo y endo en proporción de 3,6:1) y se calentó la mezcla bajo reflujo hasta que hubo

reaccionado todo el nitrilo (unas 6 horas). Se enfrió esta solución a la temperatura ambiente y se agregó lentamente, en agitación, una suspensión de hidruro de litio aluminio (7,6 g) en éter anhidro (200 ml). Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 6 horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se destruyó el exceso de hidruro de litio aluminio mediante el agregado de agua cuidadosamente, gota a gota, con agitación vigorosa. Luego se agregó una solución diluida de soda cáustica (15ml de NaOH 18,6N en 50 ml de agua) para descomponer el complejo Grignard. Se separaron los sólidos precipitados de los líquidos por filtración y se lavaron perfectamente con éter. Los líquidos y líquidos de lavado combinados se secaron sobre carbonato de potasio anhidro, se filtraron y se trataron con un exceso de gas de cloruro de hidrógeno seco. Así se obtuvo un precipitado de clorhidrato de 8-(1-aminoetil)tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}] - nonano el que se separó por filtración, se lavó con éter, se secó y se recristalizó a partir de alcohol isopropílico. Este producto tenía un punto de fusión de 265,5° a 266°C.

Ejemplo 5

En forma similar al ejemplo 4, pero usando el haluro de alquilo, arilalquilo o arilo apropiado en lugar del yoduro de metilo, se prepararon los siguientes análogos:



HALURO	R	X	p.f. °C
Yoduro de etilo	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Cl	229-231
Bromuro de n-propilo	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	benzoato	185-187
Bromuro de i-propilo		benzoato	176-178
Bromuro de ciclohexilo		benzoato	114-116
Bromuro de fenilpropilo	$(\text{CH}_2)_3$	Cl	148-150
Bromobenceno		benzoato	158-160
p-clorobromobenceno		benzoato	198-201
p-bromoanisol		benzoato	188-191
p-bromotolueno		benzoato	217-219

Ejemplo 6

Se disolvió exo-8-(1-oximinoetil)tetraciclo $\left[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}\right]$ nonano (3,0 g) en éter seco (20ml) a la temperatura ambiente y se agregó gota a gota, con agitación, a una suspensión en reflujo de hidruro de litio aluminio (1,0 g) en éter seco (50 ml). Una vez terminada la adición se calentó la mezcla bajo reflujo durante otras 16 horas, se enfrió, y se agregó agua cuidadosamente, gota a gota, para descomponer el exceso de hidruro de litio aluminio. Se eliminaron los sólidos por filtración de la fase orgánica y se lavaron perfectamente con éter. Se combinaron la fase orgánica y los líquidos de lavado, se secaron sobre K_2CO_3 anhidro, se filtraron y se trataron con un exceso de cloruro de hidrógeno seco en éter. Se obtuvo así un precipitado blanco de clorhidrato de exo-8-1(1-aminoetil)tetra-
ciclo $\left[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}\right]$ nonano, el que se recristalizó a partir de alcohol isopropílico. El producto recristalizado tenía un punto de fusión de 254° a 255°C.

El exo-8-(1-oximinoetil)tetraciclo $\left[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}\right]$ nonano usado como material inicial puede prepararse del siguiente modo:

Se trató 8-cianotetraciclo $\left[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}\right]$ nonano (29 g) con yoduro de magnesio metílico a partir de magnesio (6,0 g) y yoduro de metilo (35,5 g) como en el ejemplo 4, para obtener una solución del complejo Grignard del nitrilo en tolueno. Se enfrió esta solución a menos de 5°C en baño de hie-

lo y se agregó una solución fría de ácido acético glacial (25 ml) en agua (25 ml) gota a gota, con agitación y enfriamiento. No se permitió que la temperatura subiera arriba de 15°C. Se agregó agua (150 ml) a la suspensión espesa y se siguió agitando hasta que se disolvieran los sólidos. Se separó la fase orgánica, se lavó 3 veces en agua (50 ml) se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se eliminó el tolueno por evaporación sobre un evaporador giratorio y se destiló el aceite residual a alto vacío. Así se obtuvo una mezcla de exo- y endo-8-acetiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano, p.e. 66°C/0,5 mm.

El derivado de acetilo precedente (16,2g) se disolvió en etanol (60 ml) y se agregó clorhidrato de hidroxilamina (7,6 g) y acetato de sodio anhidro (12,3g) a la solución. Se calentó la mezcla bajo reflujo y se agregó agua en pequeñas porciones hasta que los sólidos se disolvieron completamente. Se continuó calentando bajo reflujo durante 21 horas, y luego se enfrió la solución en baño de hielo. Se cristalizó un sólido blanco y se separó por filtración. La recristalización a partir de una mezcla de 70:30 de etanol y agua dió exo-8-(1-oximinoetil)tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano, p.f. 103° a 104°C.

Ejemplo 7

Se preparó 8-cianotetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano por el método de Hall, J.Org. Chem. 1960, 25, 42, y por cromatografía de gas líquido se encontró que era una mezcla en proporción de 50:50 de isómeros exo y endo.

Se separaron los isómeros por cromatografía preparatoria de gas líquido y se obtuvo una muestra pura del exoisómero. Sin embargo, el endoisómero solo pudo obtenerse con una pureza del 80 %. La reducción por separado de éstos con LiAlH_4 en éter dio exo-8-aminometiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano, p.f. del clorhidrato 270° a 271°C, y endoisómero de 80% de pureza, p.f. del clorhidrato 274° a 276°C.

Ejemplo 8

Se agregó exo-8-ciano-endo-8-metiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (2,0 g) lentamente a una suspensión de hidruro de litio aluminio (0,6 g) en éter dietílico (25 ml.). Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 16 horas. Se destruyó el exceso de agente reductor mediante el agregado cuidadoso de agua. Se eliminó el precipitado blanco por filtración, se lavó bien con éter y se combinaron los líquidos de lavado y el filtrado; se secaron sobre K_2CO_3 anhidro y se trataron con un exceso de cloruro de hidrógeno disuelto en éter. Se obtuvo clorhidrato de exo-8-aminometil-endo-8-metiltetraciclo [4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano, el que, después de recristalizado a partir de isopropanol/etilacetato (25:75 v/v) tenía un punto de fusión de 245° a 246°C.

El exo-8-ciano-endo-8-metiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano usado como material inicial puede prepararse por el método de G.N. Schrauzer y P. Glockner (Chem.Ber. 1964, 97, 2451). Los rendimientos citados no pudieron obtenerse y se

necesitó una extensa purificación por cromatografía de columna para obtener material puro. Por cromatografía de gas líquido se demostró que éste se componía de un 95 % de exo-nitrilo y un 5 % de endo-nitrilo.

5 Ejemplo 9

Se redujo endo-8-ciano-exo-8-metiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (80 % de isómero endo-ciano, 500 mg) con hidruro de litio aluminio (0,5 g) y se trabajó la mezcla de reacción en la misma forma que en el ejemplo 8. Se obtuvo así
10 clorhidrato de endo-8-aminoetil-exo-8-metiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (80 % endo-aminometilo, 20 % exo-aminometilo) p.f. 222°C.

El isómero endo-nitrilo usado como material inicial puede obtenerse del siguiente modo.

15 Se agregó lentamente litio butílico (15,4 ml. de una solución de $1,43 \times 10^{-3}$ M en tetrahidrofurano, 0,022 M) a una solución de diisopropilamina (2,22 g, 0,022 M) en tetrahidrofurano seco (10ml) bajo N₂ a una temperatura entre 5° y 10°C y se agitó durante 15 minutos. Se enfrió esta solución a -78°C
20 y se le agregó 8-cianotetraciclo [4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (3,04 g, 0,022 M) disuelto en hexametilfosforamida (4,5 g). Se agitó la mezcla durante 1 hora a -78°C. Se agregó una solución de yoduro de metilo (3,55 g, 0,025M) en tetrahidrofurano seco
25 (5 ml) gota a gota, también a -78°C, y se agitó la mezcla durante 1,5 horas a esta temperatura, y luego durante 16 horas

a la temperatura ambiente. Se agregó agua (20 ml), se eliminó el tetrahidrofurano por evaporación al vacío, y se extrajo la mezcla residual con cloroformo (3 x 15 ml.). Se secó el extracto sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con tolueno como eluyente para obtener endo-8-ciano-exo-8-metiltetraciclo $\langle \bar{4}, 3, 0, 0^{2,4}, 0^3, 7 \rangle$ nonano (80 % de isómero endo-ciano, 20 % isómero exo-ciano, por cromatografía de gas líquido), p.e. 118° a 120°C/18 mm.

Ejemplo 10

Se calentó 8-aminometiltetraciclo $\langle \bar{4}, 3, 0, 0^{2,4}, 0^3, 7 \rangle$ nonano (1,1g) bajo reflujo durante 16 horas con formato de etilo. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente para obtener 8-(N-formilaminometil) tetraciclo $\langle \bar{4}, 3, 0, 0^{2,4}, 0^3, 7 \rangle$ nonano. Este producto se redujo en solución de éter con hidruro de litio aluminio como en los ejemplos anteriores, y la amina resultante se precipitó como su clorhidrato. Se obtuvo así clorhidrato de 8-(N-metilaminometil) tetraciclo $\langle \bar{4}, 3, 0, 0^{2,4}, 0^3, 7 \rangle$ nonano, pf. 225° a 226°C.

Ejemplo 11

Se redujo 8-cianometiltetraciclo $\langle \bar{4}, 3, 0, 0^{2,4}, 0^3, 7 \rangle$ nonano (0,5 g) con hidruro de litio aluminio (0,5 g) usando el método descrito en el ejemplo 6. Se obtuvo así clorhidrato de 8-(2-aminoetil) tetraciclo- $\langle \bar{4}, 3, 0, 0^{2,4}, 0^3, 7 \rangle$ nonano, p.f.

252° a 254°C.

El 8-cianometiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano usado como material inicial puede obtenerse como sigue:

5 A una solución de 8-cianotetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (87 g) en tetracloruro de carbono (600 ml) se agregó pentacloruro de fósforo (168 g). Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 60 horas, se enfrió y se volcó en una mezcla de hielo picado y agua (1 l.). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se separó la capa orgánica. Esta se lavó con una solución
10 acuosa de carbonato de sodio al 10% p/v (200 ml), salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre carbonato de potasio anhidro. Luego se evaporó el filtrado al vacío para eliminar el solvente y se destiló al vacío para obtener 8-ciano-8-clorotetraciclo [4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano, p.e. 136° a 140°C/20 mm, con un rendi
15 miento del 85%.

Se disolvió este cloronitrilo (13,45 g) en etanol (60 ml), se enfrió a 0°C en hielo y se agregó una solución de hidróxido de sodio (2,4 g) en agua (20 ml), gota a gota, con agitación y enfriamiento. Se agregó peróxido de hidrógeno (27 ml de
20 una solución del 29% p/v en agua), gota a gota, obteniéndose un precipitado blanco denso. Se agitó esta mezcla durante 3 horas a 0°C y luego 2 horas a la temperatura ambiente. Se separó el precipitado blanco por filtración y se retuvo. Se evaporó el
25 filtrado al vacío para eliminar el etanol y se extractó el residuo acuoso con cloroformo (100 ml). Se secó la fase orgánica.

se filtró y se evaporó para obtener un sólido blanco. Se combinaron este sólido y el precipitado blanco y se recrystalizaron a partir de etanol para obtener 8-cloro-8-carbomiltetraciclo [4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano, p.f. 124° a 126°C.

5 Se calentó esta cloroamida (19,75 g) bajo reflujo, bajo nitrógeno, en una mezcla de hidróxido de potasio (16,8 g) y n-propanol (200 ml) durante 40 minutos. Se evaporó el propanol al vacío y el residuo se dividió entre éter y agua (100 ml de cada uno). Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre K₂CO₃ anhidro, se filtró y se evaporó el solvente. El aceite residual se destiló al vacío para obtener 10 8-oxotetraciclo [4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano, p.e. 124° a 130°C/29 mm.

15 Se trató hidruro de sodio (2,4 g. lavado y exento de aceite) con sulfóxido de dimetilo (100 ml) y se calentó bajo nitrógeno a una temperatura entre 75° y 80°C durante 35 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agregó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (17,7 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml). Se agitó la mezcla durante 20 30 minutos. Luego se agregó, gota a gota, una solución de la cetona antedicha (13,4 g) en una mezcla de sulfóxido de dimetilo (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml), y se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se echó el producto en agua (1000 ml) y se extractó la mezcla con éter (5 x 100 ml). Los 25 extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se seca

ron sobre carbonato de potasio, se filtraron y se evaporaron. Destilados al vacío dieron 8-cianometilentetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano, p.e. 138° a 140°C/18 mm.

5 Este nitrilo no saturado (6,17 g) se redujo en una atmósfera de hidrógeno a temperatura y presión ambientes en presencia de paladio al 5% p/p sobre un catalizador de carbón vegetal (1,7 g) en solución de etanol (200 ml). Cuando dejó de absorber hidrógeno, se filtró la reacción y se evaporó el sol-
10 vente para obtener 8-cianometiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano, identificado por espectro de masa, m/e = 159, espectro infrarrojo y espectro r.m.n., el que se usó sin mayor purifica-
ción.

Ejemplo 12

15 A una solución de endo-8-(1-oximinoetil)tetraciclo [4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (1,0 g) en etanol (50 ml) se agregó rodio al 5% w/w sobre alúmina (0,3 g). Se hidrogenó la mezcla en una autoclave a una temperatura entre 60° y 65° durante 24 horas bajo una presión de 50 atmósferas de hidrógeno. La fil-
20 tración del producto, seguida de la cuidadosa evaporación del solvente, dió endo-8-(aminoetil)tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano en forma de aceite amarillo pálido. El clorhidrato, p.f. 265,5° a 266,5°C, al recristalizarse a partir de isopropanol, se preparó mediante el agregado de HCl etéreo a una solución etérea de la base libre.

25 El endo-8-(1-oximinoetil)tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]

nonano usado como material inicial puede prepararse como sigue:

La preparación de exo-8-(1-oximinoetil)tetraciclo
[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano descripta en el Ejemplo 6 dejó líquidos de reacción que contenían isómeros tanto exo- como endo-oximas. La evaporación de etanol al vacío a partir de la solución causó la precipitación de los isómeros mezclados en forma de sólido pegajoso. Se sometieron muestras de este material (2,0 g c/u) a cromatografía sobre columna seca de 1,0 kg de gel de sílice (Kieselgel 60, 0,063-0,2 mm tamaño de partículas) usando como solvente de revelación una mezcla de tolueno y acetato de etilo en proporción de 9:1 v/v. La posición de los materiales separados sobre la columna se determinó tomando muestras, seguido de cromatografía de capas finas. Las regiones de la columna que contenían isómeros puros exo y endo se extirparon y se eluyeron por separado con acetato de etilo. La evaporación de los eluatos dió un rendimiento total de isómeros puros de 1,2 g, aproximadamente, pero la proporción real de exo fluctuó entre 0,8 y 0,2 g y la de endo entre 0,4 y 1,0 g, dependiendo de la proporción de isómeros en la muestra aplicada a la columna.

Separados por el método precedente, el isómero exo tenía un punto de fusión de 103° a 104°C, y el isómero endo de 80° a 83°C.

Ejemplo 13

El clorhidrato de exo-8-(1-aminoetil)tetraciclo -

5 $[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]$ nonano obtenido en el Ejemplo 6 es una mezcla de dos diastereoisómeros, cada uno de los cuales, a su vez, es una mezcla de dos isómeros ópticos. Lo mismo ocurre con el endoisómero del Ejemplo 12. Estos diastereoisómeros son identificables como manchas separadas en cromatografía de capas finas sobre placas de gel de sílice usando uno de dos sistemas de solventes. Las manchas pueden visualizarse en el sistema de solvente (1) ya sea con vapor de yodo o un rocío de nitrato de amoníaco cérico/ácido sulfúrico seguido de calentamiento, o en 10 el sistema (2) por una ninhidrina al 1% p/v en un rocío de butanol.

Sistema (1): Tolueno/etanol/acetato de etilo/amoníaco (peso específico 0,880) 6:4:2:0,25 v/v/v/v.

15 Sistema (2): Acetona/amoníaco (peso específico 0,880) 40:0,5 v/v.

Valores R_f	Sistema (1)	Sistema (2)
Mancha <u>exo</u> superior	0.48	0.60
Mancha <u>exo</u> inferior	0.43	0.54
Mancha <u>endo</u> superior	0.48	0.51
20 Mancha <u>endo</u> inferior	0.40	0.40

También pueden identificarse los 4 diastereoisómeros por las resonancias de ^{13}C r.m.n. del átomo de carbono quiral de la cadena lateral, mientras que puede obtenerse una medida

de las proporciones relativas de cada uno respecto de la altura pico. Los valores reales de desviación química de cada diastereoisómero varían ligeramente según la concentración y el tipo de sal, pero la mezcla de clorhidratos bases obtenidos en el Ejemplo 4 dió los siguientes valores:

5

	<u>Desviación química respecto del tetrametilsilano en ppm.</u>
Mancha <u>exo</u> superior	51.9
Mancha <u>exo</u> inferior	52.80
10. Mancha <u>endo</u> superior	52.82
Mancha <u>endo</u> inferior	53.6

La separación de los diastereoisómeros exo se logró como sigue:

15

A una solución de exo-8-(1-aminoetil)tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (32,2 g) en éter seco (250 ml) se agregó una solución de L-(+)-ácido tartárico (7,16 g, 0,25 mols) en una mezcla de etanol (100 ml) y éter seco (300 ml). Se separó por filtración el precipitado de sal de tartrato, se lavó con éter seco, y se sometió a cinco cristalizaciones fraccionarias a partir de etanol. El producto final era tartrato puro de la mancha exo superior (9,0 g), el que se convirtió mediante la base en clorhidrato (4,3 g), el que tenía un punto de fusión de 257° a 259°C.

20

Si bien podría esperarse que este método de separa-

ción efectuara la separación de uno de los isómeros ópticamen-
te activos de un diastereoisómero, el producto que antecede mos-
tró una rotación cero cuando se examinó en un polarímetro y la
r.m.n., usando un reactivo de desviación óptica, demostró que
5 era una mezcla de proporciones iguales de los isómeros ópticos

El agregado de otra porción de ácido tartárico L-(+)
(7,15 g, 0,25 mol) a los líquidos de la primera precipitación
dieron un precipitado pegajoso que, después de dos cristaliza-
ciones fraccionarias a partir de etanol, seguidas de conversión
10 en clorhidrato, dió material puro de la mancha exo inferior.

La recristalización de este clorhidrato a partir de etanol dió
una primera cosecha muy pequeña (0,12 g) y un residuo de 1,74g.
Esta primera cosecha demostró ser ópticamente activa $[\alpha]_D^{25} =$
+ 22° y, por r.m.n. con un reactivo de desviación óptica pare-
15 ció ser un isómero óptico puro.

La separación de la mancha exo superior en mayor es-
cala se logró recuperando amina como base de todos los líqui-
dos de cristalización fraccionaria precedentes (total 13.3 g),
disolviéndolos en éter seco (100 ml) y agregando una solución
20 de D-(-)- de ácido mandélico (6,2 g, 0,25 mol) en una mezcla
de etanol (10 ml) y éter seco (50 ml). La sal precipitada
(14.6 g) se cristalizó fraccionariamente dos veces a partir
del acetato de etilo, se convirtió en clorhidrato y se recr-
talizó finalmente a partir de etanol, para dar un clorhidrato
25 de mancha exo inferior puro (3,0 g), p.f. 266° a 268°C. Este

producto tenía una rotación cero y por r.m.n., usando un reactivo de desviación óptica, era una mezcla igual de dos isómeros ópticos.

5 Se aplicó un proceso de separación similar a la base endo-amína (10,8 g) obtenida en el Ejemplo 12. La sal de tartrato L-(+)- se cristalizó fraccionalmente cinco veces a partir de isopropanol para dar un tartrato monohidrato de mancha endo inferior puro (1,16 g), p.f. 195° a 205°C. Los residuos se convirtieron nuevamente en una base. La sal de mandelato D-(-)-
10 se preparó en éter que contenía un poco de alcohol. Se obtuvieron 3 cosechas. La cosecha 1 se cristalizó fraccionalmente tres veces a partir de acetato de etilo para obtener un mandelato de mancha endo superior puro, p.f. 191° a 192°C (0,38 g), mientras que las cosechas 2 y 3 se combinaron y recrystalizaron
15 cuatro veces a partir de acetato de etilo para obtener un mandelato de mancha endo inferior puro (1,1 g), p.f. 166° a 167°C.

Ejemplo 14

20 Se calentó una solución de exo-8-(1-oximinoetil)tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (4,0 g), tal como se obtuvo en la última parte del Ejemplo 6, en una mezcla de piridina - (35 ml) y anhídrido acético (30 ml) bajo reflujo durante 48 horas. Se eliminaron los solventes al vacío y el residuo negro se agitó con éter (3 x porciones de 50 ml). Se eliminó el sólido negro por filtración y se extractó el filtrado con solución de
25 bicarbonato de sodio acuosa al 10% p/v (3 x 20 ml). Se secó la

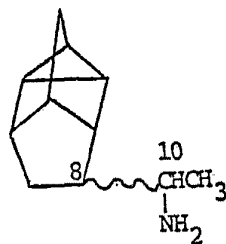
fase orgánica y se evaporó, obteniendo un aceite marrón (4,3 g) el que se cromatografió sobre gel de sílice usando tolueno/éter 9:1 v/v como eluyente. Las fracciones que contenían material de mancha única de R_f 0,36 reveladas con placas de cromatografía de capas finas sobre gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 9:1 v/v se combinaron y evaporaron dando una goma, la que se cristalizó a partir de éter de petróleo (p.e. 40° a 60° C). Se obtuvo un sólido de color café (0,618 g), el que luego fué sublimado para dar el isómero E de 8- $\overline{1}$ -(diacetilamino)etilideno]tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (0,60 g) (configuración asignada por r.m.n.). La evaporación de los líquidos de éter de petróleo de la cristalización dieron un aceite incoloro, el que se destiló al vacío para obtener el isómero Z de 8- $\overline{1}$ -(diacetilamino)etilideno]tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano, p.e. 65° a 75°C/0,05 mm (configuración asignada por r.m.n.), (la nomenclatura Z y E para el isomerismo de unión doble se describe en J.Org.Chem., 1970, 35, 2849).

El isómero E (377 mg) se hidrogenó en presencia de óxido de platino (100 mg) en etanol (15 ml) a temperatura y presión ambientes. Cuando se hubo absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se filtró la reacción y se evaporó el solvente, dejando una goma incolora. La extractación de ésta con éter de petróleo hirviendo (p.e. 60° a 80°C), seguida del enfriamiento de los extractos, dió un sólido blanco amorfo, p.f. 112° a 128°C, identificado como 8- $\overline{1}$ -(acetilamino)etil]tetra-

ciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano.

Se sometió este producto a hidrólisis con potasa cáustica alcohólica concentrada en reflujo durante 36 horas. Se evaporó el etanol, se diluyó con agua y se extractó con éter, seguido de secado y precipitación con cloruro de hidrógeno etéreo, dando clorhidrato de 8-(aminoetil)tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano. Este producto se identificó por cromatografía de capas finas como una mezcla de diastereoisómero de mancha exo inferior y diastereoisómero de mancha endo inferior.

El hecho de que este producto se preparó por cishidrogenación de una unión doble de estereoquímica conocida permite asignar la configuración absoluta de estos dos diastereoisómeros. Esto a su vez permite asignar la configuración absoluta de los diastereoisómeros de mancha exo superior y endo superior. Estas asignaciones son como sigue:



<u>Diastereoisómero</u>	<u>Configuración absoluta</u>
Mancha <u>exo</u> superior	8 S, 10 S y 8 R, 10 R
Mancha <u>exo</u> inferior	8 S, 10 R y 8 R, 10 S
Mancha <u>endo</u> superior	8 R, 10 R y 8 S, 10 S
Mancha <u>endo</u> inferior	8 R, 10 S y 8 S, 10 R

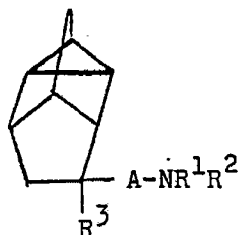
Ejemplo 15

A una solución de 8-aminometiltetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano (3,0 g) preparada por el método de H.K. Hall, J. Org. Chem., 1960, 25, 42, en acetonitrilo (60 ml) se agregó solución de formaldehído acuosa al 37% p/v (7,5 ml). Se agregó cianoborohidruro de sodio (2,0 g) en pequeñas porciones a intervalos, con agitación, de manera que la temperatura no excediera de 35°C. Se siguió agitando durante otros 20 minutos y luego se agregó una cantidad suficiente de ácido acético glacial para llevar el pH a 7. Se mantuvo este pH durante 1 hora mediante la adición ocasional de ácido acético. Se evaporaron los solventes al vacío y el residuo se dividió entre éter y NaOH 2N. Se secaron los extractos etéreos sobre K₂CO₃ anhidro se filtraron y se trataron con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. El clorhidrato de 8-(dimetilaminometil)tetraciclo[4,3,0,0^{2,4},0^{3,7}]nonano precipitado se recristalizó a partir de isopropanol/éter y tenía un punto de fusión de 245° a 246° C (descomp.).

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

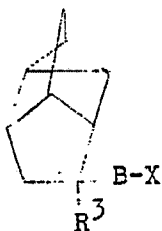
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de tetraciclonoanano de fórmula:



II

5 en donde R^1 , R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y A es un radical de fórmula CH_2CH_2 ó $CH-R^4$ en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical ciclohexilo, un radical fenilalquilo en el cual la parte alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alquilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, con la condición de que cuando A es un radical de fórmula $CH-R^4$, al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es distinto a un átomo de hidrógeno; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos; caracterizado porque comprende:

10 (a) para aquellos compuestos en donde R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, reducir un compuesto de fórmula:



III

en donde B es un radical metileno o un enlace directo y X es un radical ciano o carbamilo o un radical de fórmula:



IV

5 en donde R^5 es un átomo de hidrógeno o un radical hidróxi o un radical de fórmula Mg-Y en donde Y es un átomo de cloro, bromo o yodo, con la condición de que cuando B es un radical metileno, R^4 es un átomo de hidrógeno, y con la condición de que cuando B es un enlace directo, al menos uno de R^3 y R^4 es distinto a un átomo de hidrógeno;

10 (b) para aquellos compuestos en donde al menos uno de R^1 y R^2 es un radical alquilo, alquilar el correspondiente compuesto NH por métodos convencionales;

(c) para aquellos compuestos en donde al menos uno de R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno, hidrolizar el correspondiente compuesto en donde el átomo de nitrógeno lleva un radical acilo; ó

15 (d) para un compuesto el cual es un enantiómero ópticamente activo, resolver el compuesto racémico de fórmula II ó utilizar cualquiera de los procedimientos (b) ó (c) en donde el material de partida es por si mismo un isómero resuelto; tras lo
20 cual, cuando el compuesto de fórmula II se obtiene en la forma de la base libre, y se requiere una sal, la base se reacciona con un ácido que proporciona un anión farmacéuticamente aceptable.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados de tetraciclonoano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 37 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 11 ENE. 1979
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
J. EL GONZALEZ Y PARRA
c/ Alameda de San Juan, 11