



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 493/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

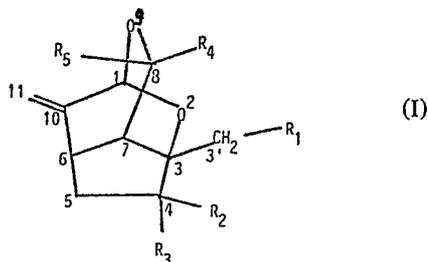
11

638 211

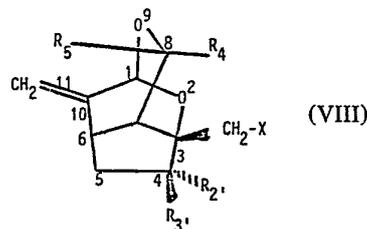
<p>21 Gesuchsnummer: 19/77</p>	<p>73 Inhaber: Kali-Chemie Pharma GmbH, Hannover 1 (DE)</p>
<p>22 Anmeldungsdatum: 03.01.1977</p>	
<p>30 Priorität(en): 21.02.1976 DE 2607106</p>	<p>72 Erfinder: Dr. Peter Willibrord Thies, Hannover 91 (DE) Dipl.-Chem. Akiji Asai, Wennigsen 5 (DE) Dr. Samuel David, Hannover 73 (DE)</p>
<p>24 Patent erteilt: 15.09.1983</p>	
<p>45 Patentschrift veröffentlicht: 15.09.1983</p>	<p>74 Vertreter: Patentanwaltsbureau Isler & Schmid, Zürich</p>

54 Verfahren zur Herstellung neuer 2,9-Dioxatricyclodecane.

57 Neue Verbindungen der Formel



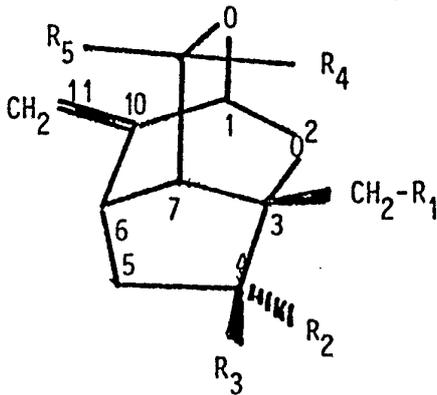
in welcher R_1 einen tertiären Aminrest, einer der beiden Reste R_2 und R_3 Wasserstoff und der andere Hydroxy, oder R_2 und R_3 zusammen Sauerstoff, einer der Reste R_4 und R_5 Wasserstoff, der andere Alkoxy oder Aralkoxy bedeuten, sowie deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Säuren werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VIII



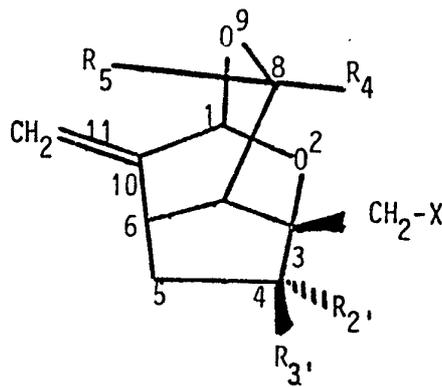
in welcher R_2 , Wasserstoff und R_3 , Acetoxy oder R_2 , OH und R_3 , Wasserstoff oder R_2 , und R_3 , zusammen Sauerstoff, R_4 und R_5 dasselbe wie oben, und X Jod, Brom oder Chlor, bedeuten, mit einem sekundären Amin in Gegenwart einer Base erhalten und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz mit einer physiologisch unbedenklichen Säure übergeführt. Das derart erhaltene tertiäre Amin I kann an der 10,11-Doppelbindung hydriert werden. Ebenso kann die erhaltene freie 4-OH-Gruppe in Acyl- oder Carbamoylgruppen umgewandelt werden. Eine erhaltene tertiäre Aminoverbindung I, in welcher R_1 einen Benzylrest enthält, ergibt durch hydrogenolytische Entbenzylierung die entsprechende sekundäre Aminoverbindung. Die neuen Decane verstärken den Schlaf.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen 2,9-Dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decanen der allgemeinen Formel I



in welcher R₁ einen tertiären Aminrest, einer der beiden Reste R₂ und R₃ Wasserstoff und der andere Hydroxy oder R₂ und R₃ zusammen Sauerstoff, einer der beiden Reste R₄ und R₅ Wasserstoff und der andere Alkoxy oder Aralkoxy bedeuten, sowie deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 3-Halogenmethyl-2,9-²⁵ dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan der allgemeinen Formel VIII



in welcher

R₂: Wasserstoff und

R₃: Acetoxy oder R₂: OH und R₃: Wasserstoff oder R₂ und R₃ ⁴⁵ zusammen Sauerstoff,

R₄ und R₅ dasselbe wie oben, und

X Jod, Brom oder Chlor,

bedeuten, mit einem sekundären Amin in Gegenwart einer Base umgesetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz mit einer physiologisch unbedenklichen Säure überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als 3-Halogenmethyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan die entsprechenden 3-Jodomethyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decane verwendet werden.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Base Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat verwendet wird.

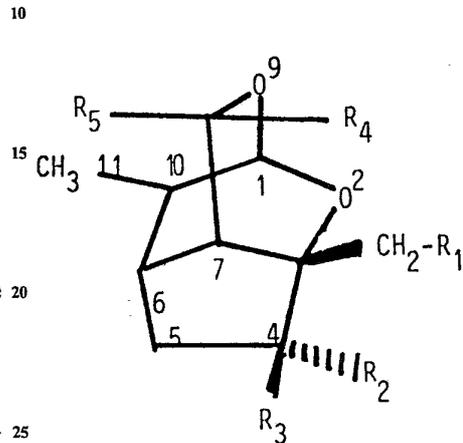
4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel eine aprotische Flüssigkeit, vorzugsweise Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid verwendet wird.

5. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei Temperaturen von 0 bis 200°C, vorzugsweise bei 25 bis 180°C durchgeführt wird.

6. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 5,

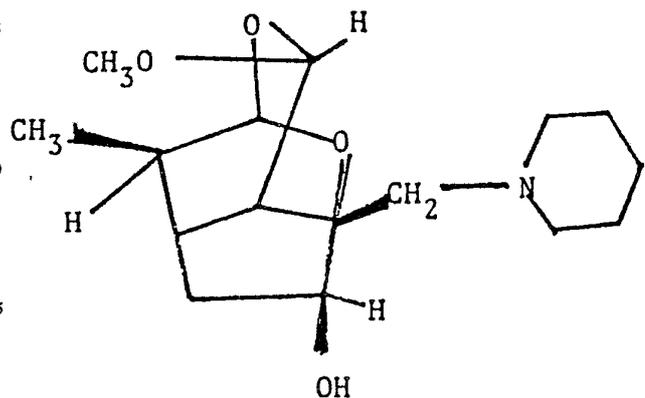
dadurch gekennzeichnet, dass als Aminkomponente sekundäre Amine mit Alkylresten von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die über ein Heteroatom verbunden sein können, vorzugsweise jedoch cyclische Amine, insbesondere solche mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Piperidin und N-mono-substituierte Piperazine, Verwendung finden.

7. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel Ia



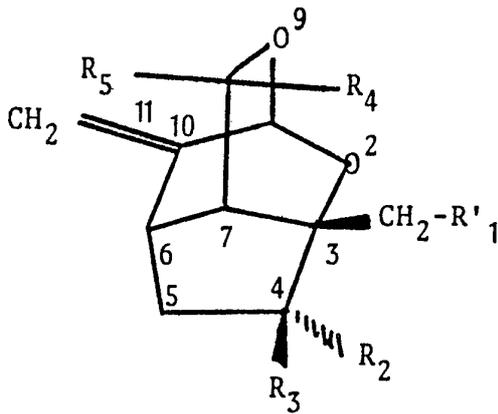
in welcher R₁ einen tertiären Aminrest, einer der beiden Reste R₂ und R₃ Wasserstoff und der andere Hydroxy oder R₂ und R₃ zusammen Sauerstoff, einer der beiden Reste R₄ und R₅ Wasserstoff und der andere Alkoxy oder Aralkoxy bedeuten, sowie deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren ³⁵ gemäss Patentanspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt, in der erhaltene Verbindung die 10,11-Doppelbindung hydriert und die derart erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz mit einer physiologisch unbedenklichen Säure überführt.

8. Verfahren nach Patentanspruch 7 zur Herstellung der Verbindung der Formel



9. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel I, in welcher der freie Hydroxylrest in 4-Stellung acyliert ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt und diese entsprechend acyliert.

10. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel Ib



in welcher R₁ einen sekundären Aminrest, einer der beiden Reste R₂ und R₃ Wasserstoff und der andere Hydroxy oder R₂ und R₃ zusammen Sauerstoff, einer der beiden Reste R₄ und R₅ Wasserstoff und der andere Alkoxy oder Aralkoxy bedeuten, sowie deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt, in welcher die tertiäre Aminogruppe R₁ einen Benzylrest enthält, die erhaltene Verbindung hydrogenolytisch entbenzyliert und das erhaltene Amin gegebenenfalls in ein Salz mit einer physiologisch unbedenklichen Säure umwandelt.

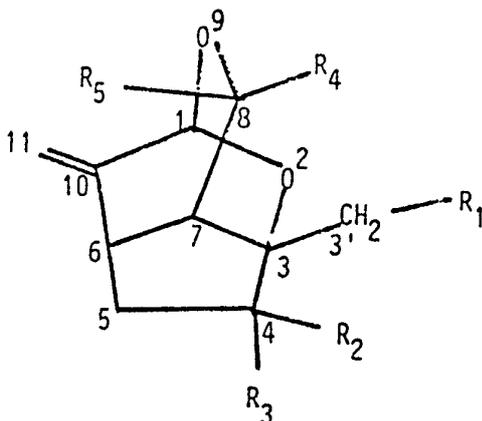
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 2,9-Dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decane.

Die in der DE-OS 19 61 433, DE-OS 20 27 890, DE-OS 21 29 507 und DE-OS 23 06 118 beschriebenen 2,9-Dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decane haben zentraldämpfende, narkotische, Neuroleptika-analoga und gefässdilatorische Wirkungen. Die deutsche Patentanmeldung P 25 47 205.3 hat weitere 2,9-Dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decane mit starken analgetischen und anorektischen Wirkungen zum Gegenstand.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 2,9-Dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decane mit wertvollen pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften zu schaffen.

Überraschenderweise konnten durch basische Substitution am C-3'-Atom Substanzen in ausgezeichneter Ausbeute erhalten werden, die in der Lage sind, nicht nur den Tiefschlaf, sondern auch den Paradoxalschlaf (REM-Schlaf) signifikant zu verbessern.

Die neuen Verbindungen, die nach der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, sind 2,9-Dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decane der allgemeinen Formel A



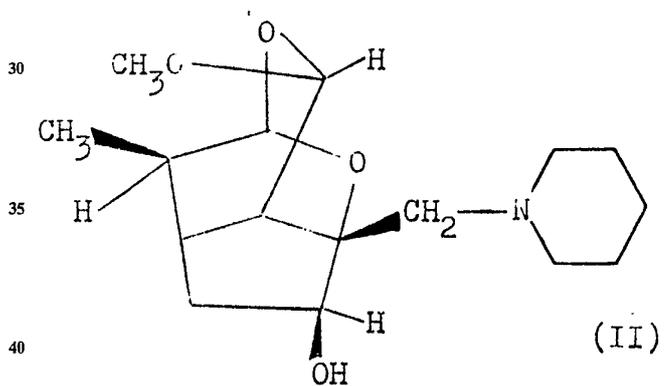
[A]

sowie deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Säuren, in welcher Formel R₁ einen tertiären oder sekundären Aminrest, einer der beiden Reste R₂ und R₃ Wasserstoff, der andere Hydroxy, Acyloxy einschliesslich Carbamoyloxy oder R₂ und R₃ zusammen Sauerstoff, einer der Reste R₄ und R₅ Wasserstoff, der andere Alkoxy oder Aralkoxy bedeuten. Die 10,11-Stellung kann auch hydriert sein, in welchem Fall R₁ einen tertiären Aminrest und einer der beiden Reste R₂ und R₃ Wasserstoff, der andere Hydroxy bedeutet oder R₂ und R₃ zusammen Sauerstoff sind.

Die am EEG der Ratte nachgewiesenen vorteilhaften Wirkungen der erfindungsgemäss hergestellten Substanzen auf den Tiefschlaf und Paradoxalschlaf zusammen mit den übrigen sedierenden Eigenschaften und der sehr geringen Toxizität entsprechen den Anforderungen der jüngsten Schlaf-Forschung.

Es gibt zurzeit kein Schlafmittel auf dem Markt, das in der Lage wäre, den für die Restitution des Organismus essentiellen Paradoxalschlaf zu vermehren!

Die überraschende Wirkung der neuen Substanzen soll am Beispiel des Piperidinoderivates der Formel II näher erläutert werden:



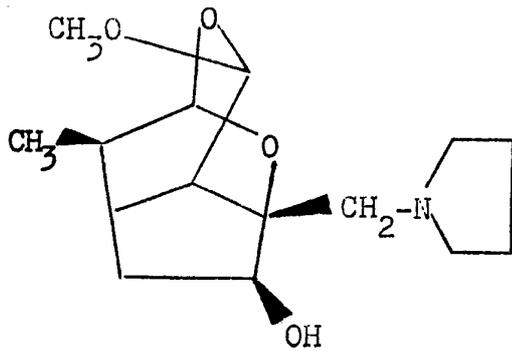
(II)

(II) wurde unter der Prüfnummer 1973 als Hydrochlorid und unter der Prüfnummer 2961 als Hydrogentartrat pharmakologisch untersucht. Im Screening an der weissen Maus fielen die Substanzen dadurch auf, dass sie bereits ab 10 mg/kg per os dosisabhängig eine beträchtliche Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit bewirkten, ohne jedoch eine antikonvulsive Wirkung zu entfalten, wie dies die Schlafmittel vom Typ der Benzodiazepine oder der Barbiturate tun.

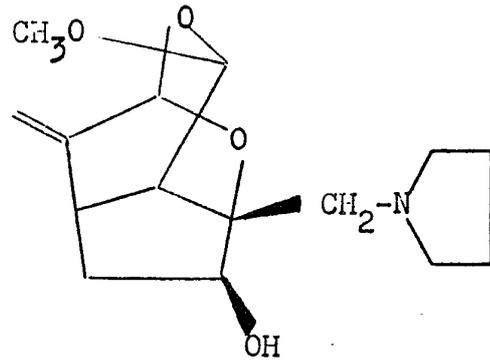
Im Motilitätstest lag die ED₅₀ der dämpfenden Wirkung bei 3 mg/kg per os.

Diese sedierende Wirkung wurde auch im Screening an Ratten bestätigt. An den Schlafphasen der Ratte zeigte sich dann die neuartige EEG-Wirkung: Starke Vermehrung des Paradoxalschlafes und des Tiefschlafes bei nur wenig verminderter Wachphase im Dosisbereich von 2,5 bis 80 mg/kg per os. Die Wirkungen wurden sowohl bei 4stündiger als auch bei 8stündiger Beobachtungszeit festgestellt.

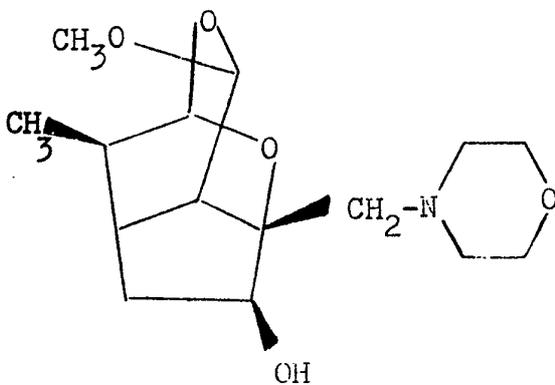
Die LD₅₀ des Hydrochlorids beträgt an der Maus per os 1136 mg/kg, i.p. 406 mg/kg. Auch die 10,11-Dehydroverbindung (IIa), die Pyrrolidino-Derivate (III) und (IV) sowie die Morpholinverbindung (V) zeigen analoge Eigenschaften.



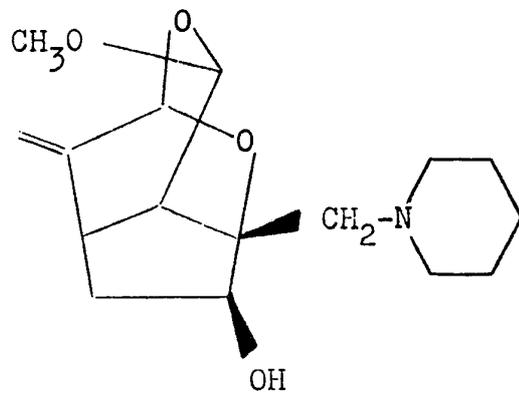
(III) (1971)



(IV) (2005)

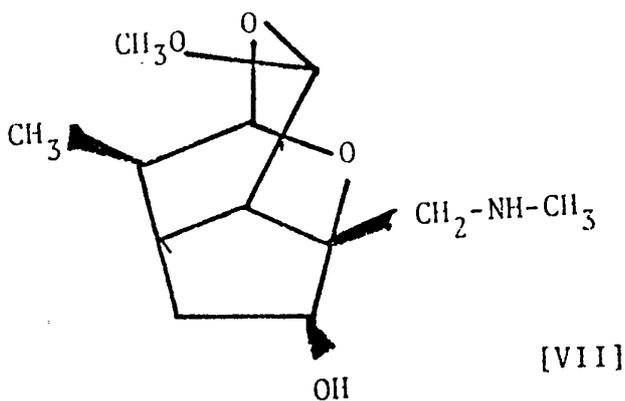


(V) (1972)



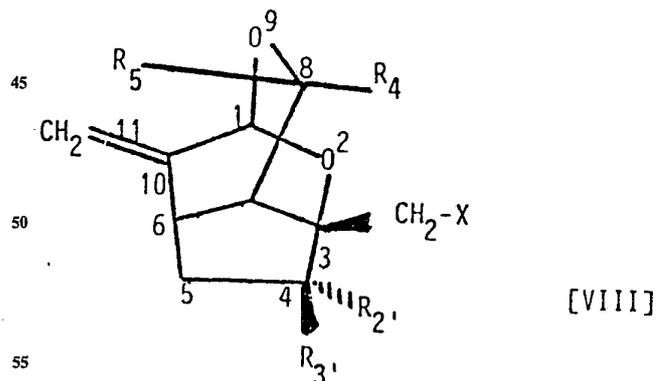
(IIa) (2973)

Auch das sekundäre Amin (VII)



[VII]

Reduktion der 10,11-Doppelbindung und Umwandlung der 40 Substituenten an C-4 auf bekannte Weise.



[VIII]

sowie die weiteren, in den Tabellen I bis VI zusammengefassten Verbindungen entsprechen dem Wirkungstyp der tertiären Aminoverbindungen.

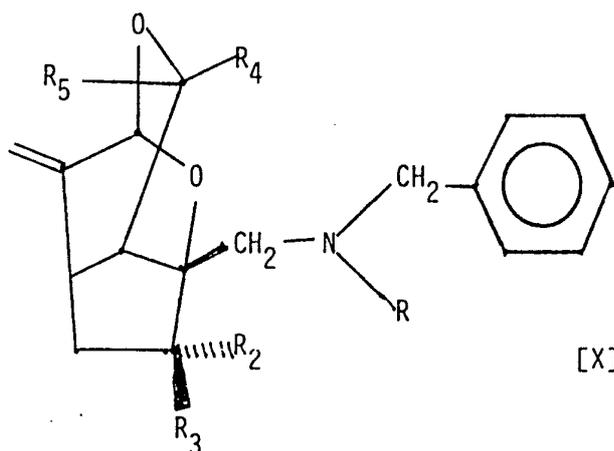
Die Herstellung der tertiären, eine 10,11-Doppelbindung aufweisenden Amine erfolgt nach dem in Patentanspruch 1 definierten Verfahren. Das Verfahren umfasst eine spezielle Aminolyse der Halogenverbindungen der Formel VIII, gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, bevorzugt mit dem Amin als Lösungsmittel oder nach Verdünnung mit einem aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid. Die resultierenden Amine können dann in die gewünschten Salze überführt werden, gegebenenfalls nach

in welcher

R₂: Wasserstoff und

60 R₃: Acetoxy oder R₂: OH und R₃: Wasserstoff oder R₂ und R₃ zusammen Sauerstoff, R₄ und R₅ dasselbe wie oben, und X Jod, Brom oder Chlor bedeuten.

65 Die Herstellung der sekundären Amine erfolgt wie in Patentanspruch 10 definiert, aus dem tertiären Benzylaminderivat (X) durch eine hydrogenolytische Entbenzylierung.



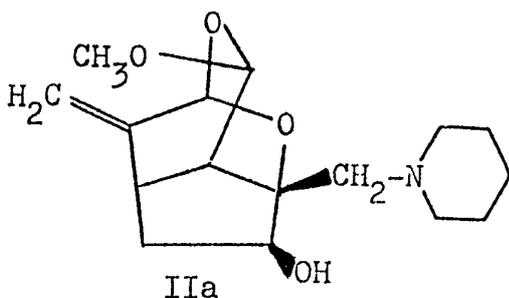
Die 3-Chlor-, Brom- oder Jodmethyl-Ausgangsverbindungen der Formel VIII können je nach dem, ob Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure als saures Agens verwendet wird, nach dem in der DE-OS 21 29 507 beschriebenen Verfahren erhalten werden. Die Umwandlung der 4 β -Hydroxyverbindung über das 4-Decanon zur 4 α -Hydroxyverbindung gelingt nach den in den DE-OS 20 27 890 und DE-OS 23 06 118 beschriebenen Verfahren sowohl mit den 3-Halogenmethyl- als auch mit den 3-Methylaminoverbindungen.

Die in den nachfolgenden Tabellen I bis VI angegebenen Drehwerte wurden für die Salze in Wasser und für die freien Substanzen in Methanol bestimmt.

Beispiel 1

Herstellung von 3-Piperidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (IIa) aus 3-Jodmethyl-4 β -acetoxymethyl-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (VIII).

190 g (VIII) wurden zusammen mit 250 g Natriumhydrogencarbonat in 500 ml Piperidin aufgenommen. Der Ansatz wurde 4 Stunden bei 150°C auf dem Ölbad unter Rückflusskühlung und starkem Rühren erhitzt, sodann auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zugabe von 1,5 Liter Äther wurde die Mischung mit 1 Liter Wasser gelöst, dann mit 200 ml 40%iger Natronlauge versetzt und geschüttelt. Nach Abscheiden der Ätherphase wurde die wässrige Phase 3mal mit je 500 ml Äther nachextrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und mit Aktivkohle geklärt. Nach Abnutschen über Theorit und Nachwaschen mit Äther wurde das Filtrat zunächst bei 50°C im Vakuum der Wasserstrahlpumpe und anschliessend bei 100°C im Vakuum der Ölpumpe in einen Rotationsverdampfer eingedampft, wobei 180 g öliges (IIa) erhalten wurden. Dieses wurde ohne weitere Reinigung für die Herstellung von (II) verwendet.



Summenformel: C₁₆H₂₅NO₄
Molekulargewicht: 295,38
[α]_D²² = +41,6° in Methanol

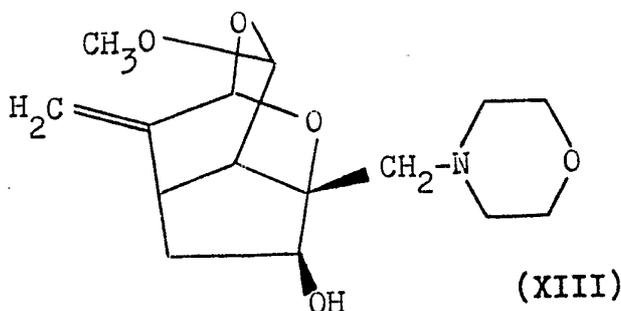
Analog Beispiel 1 wurden folgende Substanzen hergestellt:

- 3-Morpholinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XIII), Fp. <0°C; [α]_D²² +42°;
- 5 3-(4-Methyl-1-piperazinylmethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XIV), Fp. <0°C; [α]_D²² +22°;
- 3-Pyrrolidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (IV), Fp. 76-77°C; [α]_D²² +36°;
- 10 3-Pyrrolidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XV), Fp. <0°C; [α]_D²² +122°;
- 3-(4-Phenyl-1-piperazinylmethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XVI), Fp. <0°C; [α]_D²² 0°;
- 15 3-(4-Hydroxyäthyl-1-piperazinyl-methyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XVII), Fp. <0°C; [α]_D²² +30°;
- 20 3-N,N'-Triäthyläthylendiaminomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XVIII), Fp. <0°C; [α]_D²² +30°;
- 25 3-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XIX), Fp. <0°C; [α]_D²² +20°;
- 3-(N,N-Dibenzylaminomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XX), Fp. <0°C; [α]_D²² +25°;
- 30 3-Hexamethyleniminomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXI), Fp. <0°C; [α]_D²² +30°;
- 35 3-(1-Indolinomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXII), Fp. <0°C; [α]_D²² +32°;
- 3-Piperidinomethyl-4-oxo-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXIII), Fp. 68-74°C;
- 40 3-(N,N-Dibutylaminomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXIV), Fp. <0°C;
- 45 3-[4-(2-Pyridyl)-1-piperazinylmethyl]-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXV), Fp. 130-132°C; [α]_D²² 0°.

Beispiel 2

50 Herstellung von 3-Morpholinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XIII) aus (VIII).

38 g (VIII) wurden zusammen mit 50 g Natriumjodid in 100 ml Morpholin aufgenommen. Der Ansatz wurde unter Rückfluss 3 Stunden gekocht, sodann auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde die Mischung mit 200 ml 2 N Salzsäure, dann mit wenig Methanol zum Lösen versetzt. Die Reaktionslösung wurde zunächst zur Entfernung saurer und neutraler Verunreinigungen zweimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Diese Ätherphase wurde verworfen. Dann wurde die wässrige Phase mit 200 ml 2 N Natronlauge versetzt, mit Natriumchlorid gesättigt und anschliessend 5mal mit 100 ml Äther extrahiert. Dieser basische Ätherauszug wurde über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle geklärt und über Theorit abgesaugt. Nach Einengen im Vakuum wurden 17,92 g öliges Produkt erhalten, das sind 61% der theoretisch möglichen Menge.



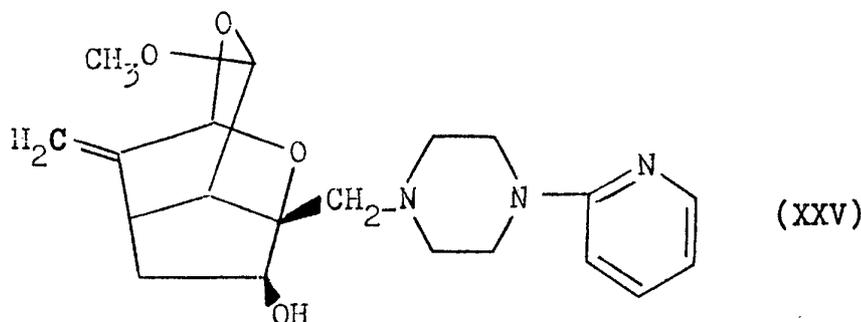
Summenformel: $C_{15}H_{23}NO_5$
 Molekulargewicht: 297,35
 $[\alpha]_D^{25}$: +42° (in Methanol)

Beispiel 3

Herstellung von 3-[4-(2-Pyridyl)-1-piperazinylmethyl]-4β-hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXV) aus (VIII).

38 g (VIII) wurden zusammen mit 49 g 1-(2-Pyridyl)-piperazin

und 50 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Dimethylformamid aufgenommen und dann 8 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Filtrieren der Mischung über Theorit und Nachwaschen mit Methanol wurde das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Eindampfrückstand wurde in 200 ml Methanol aufgelöst und mit einer Lösung von 8 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt, dann 10 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Neutralisation mit verdünnter Salzsäure und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 2 N Natronlauge alkalisch eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach Behandlung der Chloroformphasen mit Natriumsulfat und Aktivkohle wurde diese über Theorit abgenutscht. Nach Abdampfen des Chloroforms wurde der Eindampfrückstand an Kieselgel mit 50% Äther in n-Hexan als Elutionsmittel säulenchromatographiert. Nach Einengen des Eluates und Verreiben des Rückstandes in Methanol kristallisierte das Produkt. Nach Absaugen und Nachwaschen mit Methanol wurden so 29,0 g weisses Kristallinat erhalten, das sind 77,7% der theoretisch möglichen Menge.



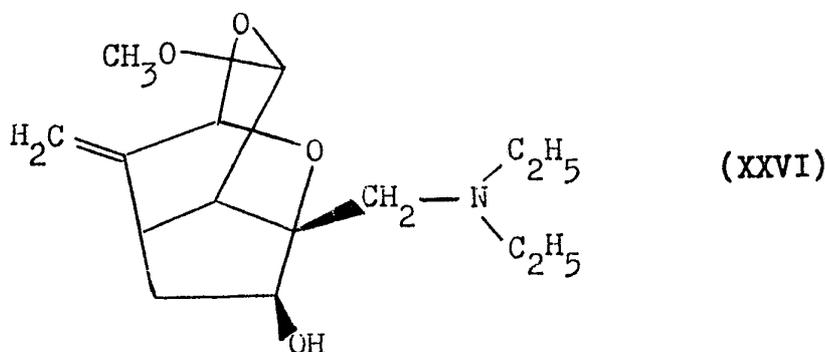
Summenformel: $C_{20}H_{27}N_3O_4$
 Molekulargewicht: 373,45
 Fp: 130 - 132° C
 $[\alpha]_D^{25}$: 0° (in Methanol)

Beispiel 4

Herstellung von 3-(N,N-Diäthylaminomethyl)-4β-hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXVI) aus (VIII).

38 g (VIII) wurden zusammen mit 50 g Natriumhydrogencarbonat in 200 ml Diäthylamin aufgenommen. Der Ansatz wurde im Bombenrohr 6 Stunden bei 150°C im Ölbad stehengelassen, sodann auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend mit einer Mischung von 4 g Natriumhydroxyd in 10 ml Wasser und 100 ml Methanol versetzt. Nach 10 Minuten Stehenlassen bei Raumtemperatur wurden der Mischung 6 ml Essigsäure zugegeben. Nach Abdampfen des

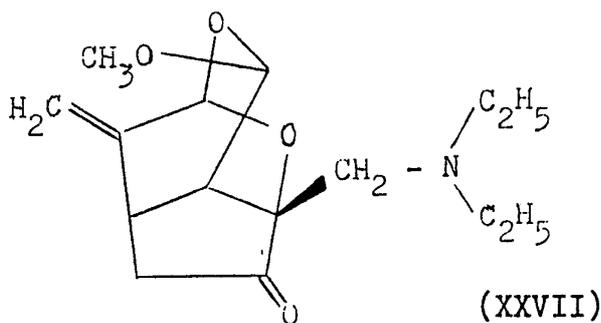
Lösungsmittels und Überschichten mit 100 ml Äther, wurde die Mischung mit 200 ml Wasser gelöst, mit 40 ml 30%iger Natronlauge versetzt und geschüttelt. Nach Abscheiden der Ätherphase wurde die wässrige Phase 3mal mit je 100 ml Äther nachextrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und mit Aktivkohle geklärt. Nach Abnutschen über Theorit und Nachwaschen mit Äther wurde das Filtrat zunächst bei 50°C im Vakuum der Wasserstrahlpumpe und anschließend bei 100°C im Vakuum der Ölpumpe im Rotationsverdampfer eingedampft, wobei 32 g öliges Produkt erhalten wurden.



Summenformel: $C_{15}H_{25}NO_4$
 Molekulargewicht: 283,37
 $[\alpha]_D^{25}$: +48° (in Methanol)

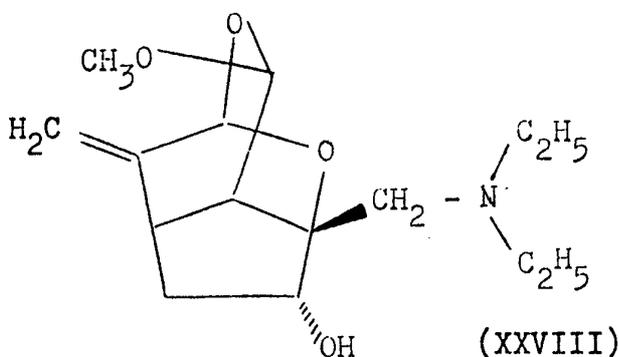
Analog Beispiel 4 wurden folgende Substanzen hergestellt:
 3-(N,N-Diäthylaminomethyl)-4-oxo-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXVII) aus

3-Jodomethyl-4-oxo-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan.



Summenformel: $C_{15}H_{23}NO_4$
Molekulargewicht: 281,34

3-(N,N-Diäthylaminomethyl)-4 α -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXVIII) aus 3-Jodomethyl-4 α -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan.



Summenformel: $C_{15}H_{25}NO_4$
Molekulargewicht: 283,36

Beispiel 5

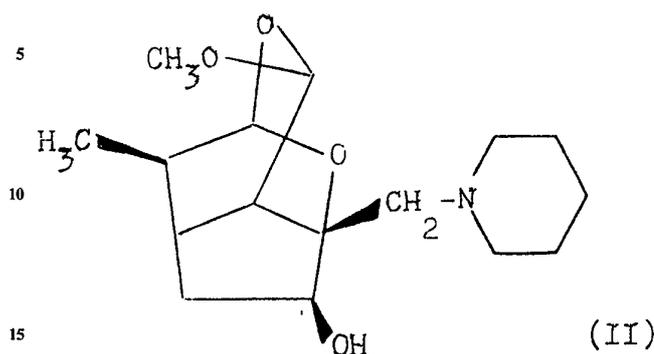
Herstellung von 3-Piperidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (II) aus IIa).

Die Hydrierapparatur wurde etwa 10 Minuten zunächst mit Stickstoff und dann etwa 10 Minuten mit Wasserstoff durchgespült. Anschliessend wurde mit Wasserstoff gefüllt. In den Hydrierkolben wurden 100 g feuchtes Raney-Nickel mit Methanol gespült und etwa 2 Minuten unter Rühren und geringem Überdruck bei Raumtemperatur vorhydriert. Nach Einfüllen der Substanzlösung von 180 g (IIa) in 250 ml Methanol in den Hydrierkolben wurde eine Mischlösung von 20 g Natriumhydroxid, die zunächst in wenig Wasser gelöst und auf Raumtemperatur gekühlt, dann mit Methanol etwa 5fach verdünnt und auf Raumtemperatur gekühlt wurde, gespült. Unter Rühren und geringem Überdruck wurde der Ansatz etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur hydriert. Nach Stillstand der Wasserstoffaufnahme wurde der Ansatz über Theorit durch eine Nutsche filtriert und mit Methanol nachgewaschen. (Katalysator darf nicht trocken werden! Brandgefahr!)

Nach Zugabe von 30 ml Essigsäure und Eindampfen bei 60°C, dann Abkühlen auf Raumtemperatur, wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und mit 250 ml Kieselgel (Korngrösse 0,2–0,5 mm) angeteigt.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels bei 50°C wurde der Rückstand in n-Hexan aufgenommen und anschliessend bei 60°C eingengt. Der Rückstand wurde über 500 g Kieselgel in einer Säule (0,2–0,5 mm Korngrösse) zunächst mit n-Hexan (I), dann mit 1,5% Diäthylamin in n-Hexan filtriert. Nach

Eindampfen des Filtrates bei 60°C wurden 150 g öliges (II) erhalten.



Summenformel: $C_{16}H_{27}NO_4$
Molekulargewicht: 297,399

20 $[\alpha]_D^{25}$: 0° (in Methanol)

Nach Beispiel 5 wurden folgende Substanzen hergestellt:

3-Morpholinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXIX), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°;

3-(4-Methyl-1-piperazinylmethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXX), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°;

3-Pyrrolidinomethyl-4 β -hydroxy-8 α -methoxy-10 α -methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXXI), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ +50°;

3-(4-Phenyl-1-piperazinylmethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXXII), Fp. 143–147°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°;

3-(4-Hydroxyäthyl-1-piperazinylmethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXXIII), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°;

3-(N,N',N'-Triäthyläthylendiaminomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXXIV), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°;

3-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXXV), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°;

3-(N,N-Dibenzylaminomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXXVI), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°;

3-Hexamethyleniminomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXXVII), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°;

3-(1-Indolinomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXXVIII), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°;

3-[4-(2-Pyridyl)-1-piperazinylmethyl]-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XXXIX), Fp. 175–177°C;

3-Pyrrolidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XL), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°;

3-Piperidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XLI), aus 3-Chloromethyl-4 α -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan, Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°;

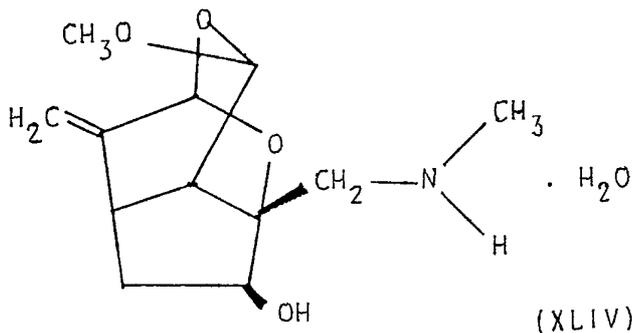
3-(N,N-Dibutylaminomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XLII), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ +12,4°;

3-(N,N-Diäthylaminomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XLIII), Fp. <0°C; $[\alpha]_D^{25}$ 0°.

Beispiel 6

Herstellung von 3-(N-Methylaminomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (XLIV).

3,31 g 3-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan wurden in Äthanol gelöst, mit 1,0 g Palladiumoxid und Wasserstoff hydriert. Dauer der Hydrierung: 2 Stunden. Nach dem Stillstand der Wasserstoffaufnahme wurde der Ansatz über Theorit durch eine Nutsche filtriert und mit Äthanol nachgewaschen. Nach dem Eindampfen des Filtrates wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluierungsmittel: n-Hexan-Essigester, Diäthylamin). Ausbeute: 1,52 g (63% der Theorie).

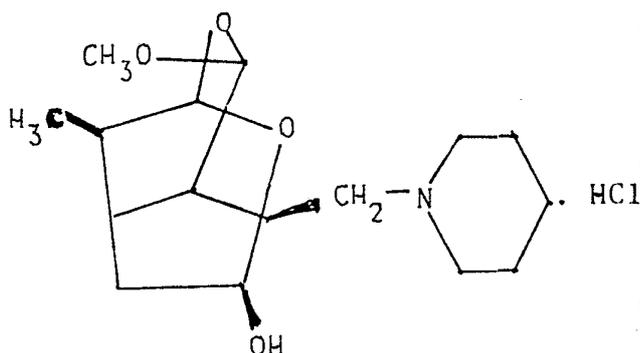


Summenformel: C₁₂H₁₉NO₄ + H₂O
Molekulargewicht: 241,30

Beispiel 8

Herstellung von 3-Piperidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrochlorid (LXVII) aus (II).

5 g (II) wurden in 50 ml Äther gelöst. Durch die Lösung leitete man trockenes HCl-Gas, bis kein Niederschlag mehr entstand. Nach Abdekantieren des Äthers wurde der Niederschlag in HCl-freiem Äther aufgenommen und verrieben. Nach Absaugen, Nachwaschen mit Äther und Trocknen wurden 5,4 g kristallines Hydrochlorid erhalten, das sind 97% der theoretisch möglichen Menge.



Summenformel: C₁₆H₂₈NCIO₄
Molekulargewicht: 333,86
Fp.: 182 bis 188°C
[α]_D²²: -18° in Methanol

Nach Beispiel 8 wurden folgende Substanzen hergestellt:
3-Pyrrolidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrochlorid (LXVIII), Fp. 198–204°C; [α]_D²²: -13°;
3-Morpholinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-

2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrochlorid (LXIX), Fp. 175–180°C; [α]_D²²: -18°;

3-(4-Phenyl-1-piperazinylmethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrochlorid (LXX), Fp. 148–150°C; [α]_D²²: -26°;

3-Hexamethyleniminomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrochlorid (LXXI), Fp. 220–230°C; [α]_D²²: 0°;

3-Piperidinomethyl-4 β -phenylcarbamoyloxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrochlorid (LXXII), Fp. 240–250°C; [α]_D²²: 0°;

3-Hexamethyleniminomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrochlorid (LXXIII), Fp. 184–188°C; [α]_D²²: 0°;

3-(1-Indolinomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrochlorid (LXXIV), Fp. 200–205°C; [α]_D²²: 0°;

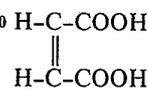
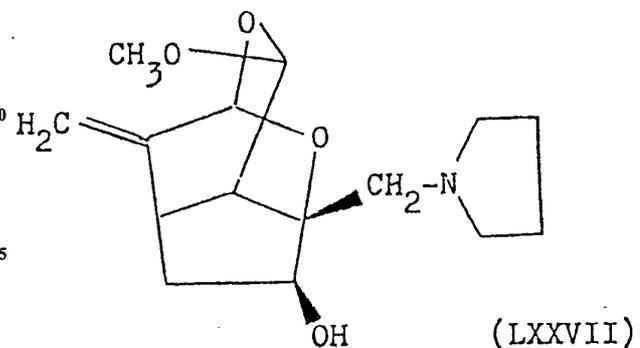
3-(1-Indolinomethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrochlorid (LXXV), Fp. 140–150°C; [α]_D²²: 0°;

3-[4-(p-Chlorobenzhydryl)-1-piperazinylmethyl]-4 β -äthylcarbamoyloxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrochlorid (LXXVI), Fp. >350°C; [α]_D²²: +18°.

Beispiel 9

Herstellung von 3-Pyrrolidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogenmaleinat (LXXVII) aus (IV).

3,3 g (IV) wurden in 20 ml Äther gelöst und mit einer Lösung von 1,4 g Maleinsäure in Äther versetzt. Nach Abdekantieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und verrieben. Nach Absaugen, Nachwaschen mit Äther und Trocknen wurden 4,4 g Maleinat von (IV) erhalten, das sind 90,2% der theoretisch möglichen Menge.



Summenformel: C₁₉H₂₇NO₈
Molekulargewicht: 397,43
Fp.: 155–157°C
[α]_D²²: +8° (in Methanol)

Analog Beispiel 9 wurden folgende Substanzen hergestellt:

3-(4-Methyl-1-piperazinylmethyl)-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrogenmaleinat (LXXVIII), Fp. 151–154°C; [α]_D²²: -4°;

3-Pyrrolidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogenmaleinat (LXXIX), Fp. 135–145°C; [α]_D²²: +36°;

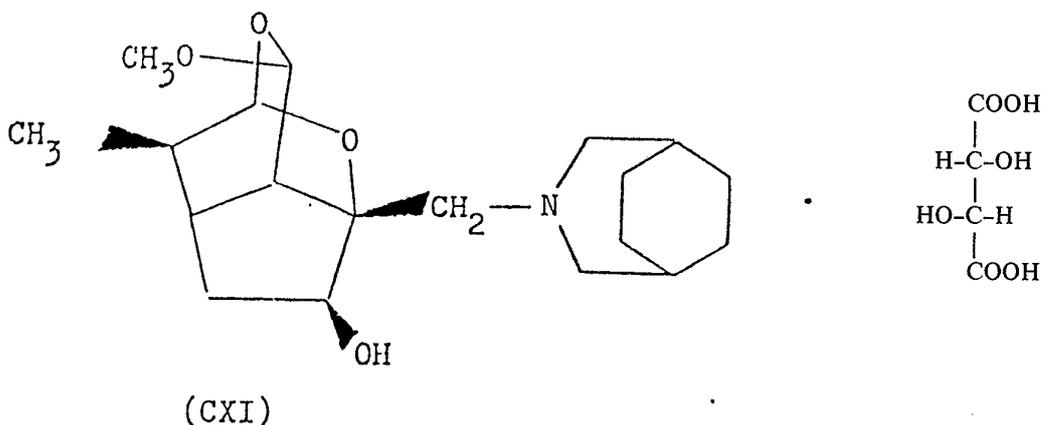
3-[4-(p-Chlorobenzhydryl)-1-piperazinylmethyl]-4 β -äthylcarbamoyloxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrogenmaleinat (LXXX), Fp. amorph, [α]_D²²: 15°C;

3-[4-Methyl-1-piperazinylmethyl]-4 β -carbamoyloxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrogenmaleinat (LXXXI), Fp. 82–91°C;

3-[4-(2-Hydroxyäthyl)-1-piperazinylmethyl]-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrogenmaleinat (LXXXII), Fp. 133–135°C.

Beispiel 10

Herstellung von 3-Piperidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydro-



Summenformel: C₂₀H₃₃NO₁₀

Molekulargewicht: 447,46

Fp: 178°C (Kofler, unkorrigiert)

[α]_D²⁰: -5,4° in Wasser

Analog Beispiel 10 wurden folgende Substanzen hergestellt:

3-[4-p-Chlorbenzhydryl]-1-piperazinylmethyl]-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrogentartrat (LXXXIV), amorph; [α]_D²² + 10°;

3-[4-(p-Chlorbenzhydryl)-1-piperazinylmethyl]-4 β -äthylcarbamoyloxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrogentartrat (LXXXV), amorph; [α]_D²² + 14°;

3-[4-(p-Chlorbenzhydryl)-1-piperazinylmethyl]-4 β -propionyloxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrogentartrat (LXXXVI), amorph; [α]_D²² + 16°;

3-[4-(2-Pyridyl)-1-piperazinylmethyl]-4 β -benzoyloxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-trihydrogentartrat (LXXXVII), amorph; [α]_D²² + 28°;

3-(4-Methyl-1-piperazinylmethyl)-4 β -benzoyloxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrogentartrat (LXXXVIII), amorph;

3-[4-(2-Äthylcarbamoyloxyäthyl)-1-piperazinylmethyl]-4 β -äthylcarbamoyloxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrogentartrat (LXXXIX), Fp. 89–93°C;

3-(N,N',N'-Triäthyl-äthylendiaminomethyl)-4 β -äthylcarbamoyloxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-dihydrogentartrat (XC), Fp. 68–70°C; [α]_D²² 0°;

3-Piperidinomethyl-4 α -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogentartrat (XCI), amorph; [α]_D²² - 25°;

3-Piperidinomethyl-4 α -isopropylcarbamoyloxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogentartrat (XCII), Fp. 93–95°C; [α]_D²² + 17°;

3-N,N-Diäthylaminomethyl-4 α -hydroxy-8-methoxy-10-

gentartrat (LXXXII) aus (II).

150 g (II) wurden in 150 ml Äthanol gelöst, dann mit 75,0 g L(+)-Weinsäure, die in 525,35 ml Äthanol bei etwa 60°C gelöst worden war, versetzt.

5 Beim Eindampfen der zunächst klaren Lösung bei 60°C kristallisierte das Hydrogentartrat von (II) aus. Nach Einengen wurden die Kristalle in Äther aufgenommen, dann über eine Nutsche abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Nach Trocknen im Vakuum bei 50°C wurden 203,6 g weisses, kristallines Hydrogentartrat von (II) erhalten, das sind 91% der theoretisch möglichen Menge.

30 methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogentartrat (XCIII), Fp. 42–47°C; [α]_D²² + 22°;

3-Piperidinomethyl-4 α -allylcarbamoyloxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogentartrat (XCIV), Fp. 121–123°C; [α]_D²² 0°;

35 3-N,N-Diäthylaminomethyl-4 α -allylcarbamoyloxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogentartrat (XCV), Fp. 42–45°C; [α]_D²² + 44°;

3-N,N-Diäthylaminomethyl-4-oxo-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogentartrat (XCVI), Fp. 87°C; [α]_D²² 0°;

3-Morpholinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogentartrat (XCVII), Fp. 187°C; [α]_D²² + 25,5°;

3-Piperidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogentartrat (XCVIII), Fp. 148–150°C; [α]_D²² 0°;

3-Pyrrolidinomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogentartrat (XCIX), Fp. 135°C;

50 3-N,N-Dibutylaminomethyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogentartrat (C), amorph; [α]_D²² + 19°.

Beispiel 11

55 Herstellung von 3-[1-Azabicyclo-(3,2,2)nonanyl]methyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan-hydrogentartrat (CXI) aus 3-Jodomethyl-4 β -acetoxy-8-methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (VIII).

60 7,6 g (VIII) wurden zusammen mit 10 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Dimethylformamid aufgenommen, dann mit 7,5 g 3-Azabicyclo(3,2,2)nonan versetzt. Der Ansatz wurde 6 Stunden bei 170°C auf dem Ölbad gekocht, sodann auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem Einengen der

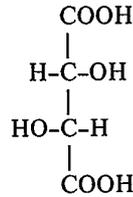
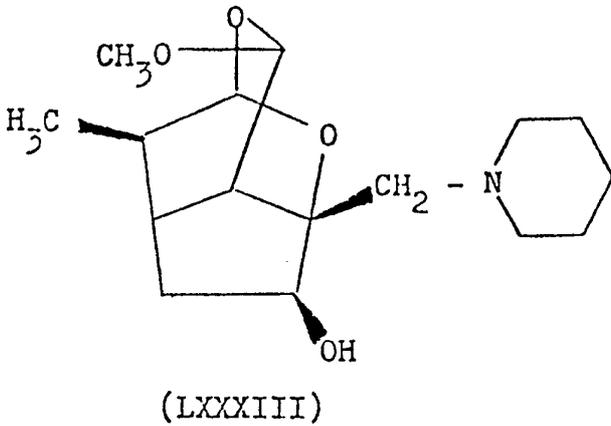
65 Mischung wurde der Rückstand mit 40 ml Wasser und 8 ml 30%iger Natronlauge versetzt, dann 3mal mit je 20 ml Äther extrahiert. Nach Eindampfen der Ätherextrakte wurden 5,8 g 3-[1-Azabicyclo(3,2,2)nonanyl]methyl-4 β -hydroxy-8-me-

thoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (CIX) erhalten. 5,8 g (CIX) wurden in Methanol gelöst und dann nach Zugabe von 4 g Raney-Nickel und 0,8 g Natriumhydroxid mit Wasserstoff hydriert. Nach Stillstand der Wasserstoffaufnahme wurde der Ansatz über Theorit durch eine Nutsche abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen.

Nach Zugabe von 1,2 ml Essigsäure zum Filtrat wurde dieses eingengt, der Rückstand in Äther aufgenommen und am Kieselgel (Korngrösse 0,2–0,5 mm) säulenchromatogra-

phisch gereinigt. Die Elution erfolgt mit n-Hexan unter Zusatz von 1,5% Diäthylamin. Nach Eindampfen des Eluates wurden 4,4 g kristallines 3-[1-Azabicyclo(3,2,2)nonanyl]methyl-4 β -hydroxy-8-methoxy-10-methyl-2,9-dioxatricyclo-[4,3,1,0^{3,7}]-decan (CX) erhalten.

4 g (CX) wurden in 8 ml Äthanol gelöst, dann mit 1,94 g L(+)-Weinsäure, die in 13,6 ml Äthanol gelöst worden war, versetzt. Nach Einengen des Lösungsmittels und Trocknen wurden 5,7 g kristallines (CXI) erhalten.



Summenformel: C₂₃H₃₇NO₁₀
 Molekulargewicht: 487,55
 Fp.: 78 – 81° C
 $[\alpha]_D^{20}$: + 7,7° (in Methanol)