



299134

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por " PROCEDIMIENTO

DE PREPARACION DE UN COMPUESTO DOTADO DE PROPIEDA-

DES ANTI-VIRUS "

a favor de

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

domiciliado en Wilmington 98, Delaware, EE.UU.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense nº 277.134 del 1 de mayo de 1.963.-

INVENTOR : Theodore LeSueur Cairns, de nacionalidad estadounidense.-

GE/-

2417



299134

Esta invención se relaciona con tricicloundecanos. Más particularmente, se refiere la invención a nuevos triciclo[4,3,1,1^{3,8}] undecanos que tienen un grupo amino o aminosustituido fijado a un carbono nuclear terciario en posición 3 ó de cabeza de puente.

5

Continúa la necesidad de unos efectivos agentes anti-virus útiles para el tratamiento de infecciones producidas por virus. Hemos descubierto ahora una nueva clase de aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}] undecanos 3-sustituídos y 3-aminos que muestran destacadas propiedades en cuanto a su capacidad de inhibición y prevención de la producción y desarrollo de una variedad de virus nocivos.

10

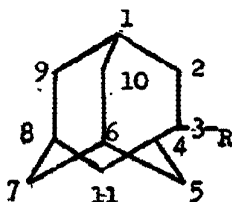
Dentro de la clase de compuestos de esta invención, existe una destacada combinación de propiedades, evidenciadas por ensayos standards tanto en cultivos de tejidos como en animales. Se ha observado la actividad anti-virus dentro de esta invención, contra la influenza A (razas WSN y porcina), influenza A-2 (razas Michigan A/AA y JPC) y pseudo-rabia.

15

Los compuestos de esta invención tienen la fórmula:

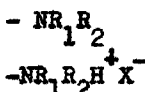
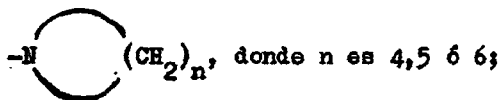
(1)

20



Donde R es -N=CH-

25



30

donde R₁ es hidrógeno, alquilo de uno a 6 átomos de carbono ó alquilo-sustituído cuando el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el sus-



titutivo es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, $-NH_2$, $-NHR$ ó $-NR_3R_4$, donde R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y son radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R_2 es R_1 , cloro, bromo, formilo, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-COOCH_3$ ó $-CH_2-COOC_2H_5$ y X^- es un anión atómico.

5 Los compuestos hidrolizables en los compuestos de fórmula (1) son para la mayoría de los fines equivalentes a aquellos compuestos, - considerándose por supuesto dentro de la presente invención.

10 Se comprenderá que los compuestos incluidos en el ámbito de la fórmula (1) que tienen un grupo amino básico forman sales de tales aminas básicas, y tales sales se incluyen también dentro de los límites de la presente invención. Representativos de tales sales son el hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, acetato, succinato, adipato, propionato, tartatro, citrato y bicarbonato. De estas sales, el hidrocloruro y el acetato son preferibles.

15 Las sales anteriormente descritas acentúan la utilidad de - las aminas relativamente insolubles en aplicaciones farmacéuticas.

20 Los compuestos de la anterior fórmula (1) son preferidos cuando la amina de la mitad undecano es sustituida con dialquilo debido a su notable combinación de propiedades desusadas. Aunque el dialquilo - insustituido es muy preferido, pueden obtenerse algunas ventajas de - formulación usando productos particulares sustituidos, tales como los compuestos hidroxilos o alcoxilos sustituidos, como se comprenderá.

25 Son muy preferidos los sustitutivos alquilos inferiores, tales como el dimetilo y dietilo. Sin embargo, los derivados monoetilo y monometilo, así como los compuestos amino sin sustituir, son preferibles en comparación con la mayor parte de los derivados alquilaminos - sustituidos.

Particularmente preferidos son los hidroclozuros de los siguientes compuestos:

30 3-N,N-dimetilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano;



2998

3-N-metilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano

3-(N-etil-N-metilamino)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano

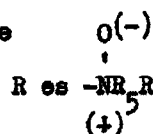
3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano,

3-N,N-dietilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano

5

3-N-etilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano

En un aspecto relacionado, la presente invención incluye -
una clase de nuevos derivados de algunos de los anteriores compuestos
en los que



10

una de ellas son alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y donde R₅ y R₆
pueden unirse entre sí formando un grupo alquileo divalente de fórmula
la -(CH₂)_n-, donde n es un entero positivo de 4 a 6.

Los compuestos de esta fórmula son preferidos cuando R₆ y R₇
son metilo o etilo.

15

Los anteriores compuestos pueden prepararse mediante una se-
rie de métodos.

20

El 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano se prepara fácilmente
a partir del conocido compuesto 3-carboxitriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
mediante conversión del ácido en el cloruro ácido con cloruro de tioni-
lo, seguido de amoniación a la correspondiente amida. La amida a su vez
se reacciona con sodio y bromo metálicos para dar 3-carbometoxiaminotri-
ciclo [4,3,1,1^{3,8}]undecano, que se hidroliza bajo condiciones básicas -
para obtener el deseado 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

25

Este es básicamente el procedimiento Hofmann para convertir -
un ácido carboxílico en la correspondiente amina. El ácido puede reac-
cionarse con clorocarbonato metílico y azida sódica y la resultante azi-
da acílica descomponerse mediante calor, para dar el isocianato, que -
puede reaccionarse con metanol para dar el uretano metílico, que se hi-
droliza en la amina con álcali. Esto es una adaptación de la reacción -

30

de Curtius. Estos dos métodos de obtención de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]

24 APR 1954



undecano se ilustran en los ejemplos 1 y 2.

Uno o ambos hidrógenos del 3-amino nitrógeno del 3-aminotri-
ciclo $[4,3,1,3^{3,8}]$ undecano pueden sustituirse por alquilo. Esto se
realiza muy convenientemente mediante acilación, por ejemplo con un
haluro de acilo, para dar un 3-acilaminotriciclo $[4,3,1,3^{3,8}]$ undecano,
que se reduce luego al 3-N-alquilaminotriciclo $[4,3,1,3^{3,8}]$ undecano.-
El hidruro de litio y aluminio es excelente para esto, aunque puede
usarse una hidrogenación catalítica de cualquiera de una serie de me-
dios de reducción.

El 3-N-alquilaminotriciclo $[4,3,1,3^{3,8}]$ undecano puede acilar-
se de nuevo y reducirse para dar los 3-N,N-dialquilaminotriciclo $[4,3,1,3^{3,8}]$ undecanos. Pueden fijarse diferentes grupos alquilo por este me-
dio. Por ejemplo, la reducción de 3-acetamidotriciclo $[4,3,1,3^{3,8}]$ unde-
cano, seguido de reacción del producto con cloruro de butirilo, segui-
do de reducción, da el compuesto 3-(N-butil-N-etilamino). Naturalmente
si se emplea cloruro de acetilo, el producto será 3-(N,N-dietilamino)
tricyclo $[4,3,1,3^{3,8}]$ undecano, donde los grupos alquilo son similares.

Aunque la formulación del compuesto amino, seguido de reduc-
ción, es un medio práctico de obtención del compuesto N-metilamino,
puede obtenerse también, si se desea, reduciendo tricyclo $[4,3,1,3^{3,8}]$ undecano-3-metil uretano, descrito en el ejemplo 3. La reducción del
3-etil uretano produce también el compuesto N-metilamino.

El método de acilación y reducción es aplicable para produ-
cir compuestos en los que los substitutivos alquilo son substituidos.
La acilación de 3-N-metilaminotriciclo $[4,3,1,3^{3,8}]$ undecano con cloruro
de 3-metoxipropionilo, seguido de reducción, da 3-N-(3-metoxipropil)-
N-metilamino tricyclo $[4,3,1,3^{3,8}]$ undecano. La reacción de la amina o
amina monoalquílica con un anhídrido ácido dicarboxílico para dar el
ácido alcanámico N-sustituido, seguido de reducción, introduce la agru-
pación hidroxialquílica. Por ejemplo, la reducción de ácido N-tricyclo



29927

4,3,1,1^{3,8}undecil-(3)succinámico produce 3-N-(4-hidroxi-butil)amino-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

5 Algunos compuestos aminos alquil-sustituídos se producen -
más fácilmente por otros procedimientos. Los compuestos hidroxietíli-
cos y bis-hidroxietílicos se producen mediante reacción de la amina -
con óxido etilénico. Los compuestos N-carbalcoximetilaminos se produ-
cen por alquilación con cloroacetato alquílico y base. Los compuestos
aminoalquílicos, alquilaminoalquílicos, y dialquilaminoalquílicos se produ-
cen por alquilación con adecuados haluros amino-alquilo y base, aunque
10 pueden producirse mediante tratamiento del correspondiente compuesto -
hidroxialquilo con un haluro de tionilo para sustituir el grupo hidro-
xilo con un halógeno y sustituir luego el halógeno con el grupo amino,
alquilamino o dialquilamino por reacción con amoníaco o una amina pri-
maria o secundaria.

15 En algunos casos, los 3-N-alquilamino y dialquilaminotrici-
clo[4,3,1,1^{3,8}]undecanos se producen fácilmente mediante alquilación -
con reactivos alquiladores (tales como haluros alquílicos), sin recu-
rrir al método de acilación y reducción. Cuando los reactivos se usan
en cantidades molares, el compuesto monoalquilamino se forma general-
mente como el producto principal, en tanto que mayores cantidades de -
20 los reactivos producen el compuesto dialquilamino. Usando 3-aminotrici-
clo[4,3,1,1^{3,8}]undecano con una cantidad molar de yoduro metílico, el
producto principal es el 3-N-metilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano. -
Con dos cantidades molares de yoduro metílico, el producto principal es
25 3-N,N-dimetilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano. Este método no es de -
corte tan limpio como el método de acilación y reducción, lo cual es -
el motivo de que sea menos preferido. Sin embargo, a veces resulta el
método preferible porque implica menos operaciones.

30 Puede emplearse haluros de etileno clorohidrina y bromhidri-
na y alcoxi-alquílicos para alquilar el nitrógeno amino, a fin de dar -



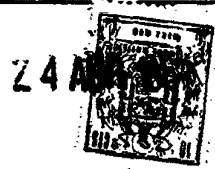
las sustituciones hidroxietílica y alcoxialquílica. Por las razones -
que se acaban de indicar, estas reacciones son menos preferibles que
el método de acilación y reducción, pero pueden ser preferibles en -
ciertos casos, ilustrando un procedimiento alternativo para la obten-
ción de alquilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanos sustituidos mediante
alquilación ordinaria con un reactivo alquilador sustituido.

La reacción de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano con ben-
zaldehído da el correspondiente anilo, 3-bencilidenoaminotriciclo[4,3,
1,1^{3,8}]undecano.

Los compuestos de fórmula (2) anterior se preparan reaccio-
nando agentes oxidantes tales como peróxido de hidrógeno o ácido per-
benzoico con el correspondiente 3-N,N-dialquilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]
undecano. Ordinariamente se emplea agua como medio para la reacción -
con peróxido de hidrógeno. La temperatura de reacción puede oscilar -
entre 0°C ó algo menos y hasta 100°C aproximadamente, pero las reao-
ciones se llevan a cabo generalmente a temperatura ambiente.

Ordinariamente, el uso de una m-g de peróxido de hidrógeno -
por m-g de amina es suficiente pero un exceso de peróxido es ventajo-
so y reduce el tiempo de la reacción. En este caso, es aconsejable -
descomponer cualquier exceso de peróxido de hidrógeno con lámina de -
platino después de completarse la reacción, para eliminar la posibili-
dad de formación de una concentración explosiva de peróxido de hidró-
geno durante las subsiguientes operaciones de concentración. La con-
centración de peróxido de hidrógeno en el medio de reacción deberá ser
del 10 al 40% en peso, si bien pueden emplearse concentraciones del 3
al 90%. En muchos casos, es mejor un 30% de peróxido de hidrógeno.

Consideraciones económicas y el deseo de evitar un exceso -
de peróxido acoplado, con la necesidad de disponer una mezcla de reac-
ción francamente fluída, exigen a veces el uso de un diluyente inerte
tal como metanol.



299134

5 El ácido perbenzoico es muy escasamente soluble en agua, -
 aunque se torna líquido en contacto con agua. Así, es aconsejable efectuar las reacciones con ácido perbenzoico en un disolvente orgánico -
 inerte tal como benceno, tolueno, éter dietílico, metanol, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares.

10 Unas temperaturas de reacción como las empleadas para el peróxido de hidrógeno son las mejores, pero las temperaturas de reacción están realmente limitadas solo por los puntos de congelación y ebullición del disolvente.

15 Usando peróxido de hidrógeno o ácido perbenzoico, los tiempos de reacción dependerán de la temperatura usada, pero serán generalmente de 1/2 hora a 3 días. La reacción se completa ordinariamente en dos días a temperatura ambiente. Por economía de fabricación, dicho tiempo se reduce fácilmente a periodos del orden de 6 horas efectuando la reacción a 55°C.

Representativos de los compuestos de esta invención, son los siguientes compuestos y sus sales:

- 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-metilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 20 3-N,N-dimetilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-oxilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-isoamilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(1-metilpentil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(1,1-dimetilbutil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 25 3-(N,N-diexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N,N-diisocexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- $\sqrt{N,N}$ -di(1-metilpentil)amino]triciolo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- $\sqrt{N,N}$ -di(1,1-dimetilbutil)amino]triciolo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(hidroximetil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 30 3-N-(metoximetil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano



- 3-N-(etoximetil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(aminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N'-metilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N'-butilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 5 3-N-(N'-isobutilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N- \sqrt{N} -(metilpropil)aminometil/aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N'-terc.-butilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N',N'-dimetilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N'-butil-N'-metilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 10 3-N-(N',N'-dibutilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N',N'-diisobutilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N- \sqrt{N} ,N'-di(1-metilpentil)aminometil/aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.
- 3-N- \sqrt{N} ,N'-di-(terc.-butil)aminometil/aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.
- 15 no.
- 3-N-(6-hidroxiexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(3-hidroxietil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(6-metoxiexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(3-metoxiexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 20 3-N-(6-etoxiexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(3-etoxi-2-metilpentil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(6-aminoexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(1-amino-1-etilbutil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N'-metilaminoexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 25 3-N-(N'-butilaminoexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N'-isobutilaminoexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N- \sqrt{N} -(1-metilpentil)aminoexil/aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N'-terc.-butilaminoexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N',N'-dimetilaminoexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 30 3-N- $\sqrt{3}$ -(N'-N'-dimetilamino)exil/aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano



- 3-N-(N'-butil-N'-metilaminoexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N',N'-dibutilaminoexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-(N'-N'-diisobutilaminoexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N- $\sqrt{N',N'-di-(1\text{-metilpentil})aminoexil}$ aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.
- 3-N-(N',N'-di-terc.-butilaminoexil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N,N-di-(hidroximetil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N,N-di-(metoximetil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N,N-di-(etoximetil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N,N-di-(aminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N,N-di(N'-metilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N,N-di(N'-butilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N,N-di(N'-butil-N'-metilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N,N-di-(N',N'-dibutilaminometil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-cloro-3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- N-cloro-N-metil-3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- N-cloro-N-exil-3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- N-bromo-3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- N-bromo-N-metil-3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- N-bromo-N-exil-3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-formamidotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-metilformamidotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N-exilformamidotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- N- $\sqrt{\text{tricielo}}[4,3,1,1^{3,8}]$ undecil-(3)]glicina
- N- $\sqrt{\text{tricielo}}[4,3,1,1^{3,8}]$ undecil-(3)]sarcosina
- N- $\sqrt{\text{tricielo}}[4,3,1,1^{3,8}]$ undecil-(3)]-N-exilglicina
- N- $\sqrt{\text{tricielo}}[4,3,1,1^{3,8}]$ undecil-(3)]-N-exilglicina, éster metílico.
- Ester etílico de N- $\sqrt{\text{tricielo}}[4,3,1,1^{3,8}]$ undecil-(3)]sarcosina
- Ester etílico de N- $\sqrt{\text{tricielo}}[4,3,1,1^{3,8}]$ undecil-(3)]glicina
- Ester etílico de N- $\sqrt{\text{tricielo}}[4,3,1,1^{3,8}]$ undecil-(3)]-N-exilglicina



- 3-benzaldiminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- N-[triciclo]4,3,1,1^{3,8}[undecil-(3)]pirrolidina
- N-[triciclo]4,3,1,1^{3,8}[undecil-(3)]piperidina
- N-[triciclo]4,3,1,1^{3,8}[undecil-(3)]exametilencimina

5 Se comprenderá mejor esta invención con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos, que se ofrecen como adición a los anteriores. Las partes y porcentajes son en peso, salvo indicación en contrario.

EJEMPLO 1

10 Se prepara 3-carboxitriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano de acuerdo con Stetter, Schwarz e Hirschhorn, Ber., 92, 1634 (1959), a partir de adamantano 1-hidroximetílico. Se convierte el ácido en el cloruro ácido refluendo con exceso de cloruro de tionilo. El exceso de reactivo se separa, bajo reducida presión, y se introduce a gotas el cloruro -

15 ácido crudo lentamente en amoníaco concentrado a 0-5°C. Se recristaliza la resultante amida a partir de acetona-agua para dar un sólido - cristalino blanco, con p.f. de 180-181°C, en una producción del 90%. - La amida, 8 partes, se añade a una solución de 2,1 partes de sodio metálico en 175 partes de metanol, se enfría la solución a 0°C y se in-

20 troducen a gotas 8 partes de bromo líquido en la solución bien agitada. Se continúa la agitación durante 15 minutos a 0°C, luego durante 15 minutos a 55° y finalmente durante 30 minutos al punto de ebullición. Se separa el metanol por filtración y se recristaliza el residuo a partir de acetona diluida. El producto es un sólido cristalino blanco, 10 par-

25 tes ó 97% de producción, de 3-carbometoxiaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano. Este se hidroliza refluendo con un exceso de hidróxido sódico - en polvo en glicol dietilénico durante 16 horas. Se añade un gran excoeso de agua y se extracta el 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano a partir de la mezola de reacción, con cloroformo. Se separa este disolvente, se sustituye por ciclohexano y se pasa a la solución cloruro de hi-

30



drógeno seco. Se separa por filtración el hidrocloreuro de amina precipitado, se disuelve en agua y se regenera la amina libre alcalinizando fuértemente la solución. Se absorbe esta solución en cloroformo, se separa el disolvente y se sublima la amina libre a 0,2 mm de presión. El sublimado es 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano puro, p.f. 205-206,5°C, en un tubo capilar sellado.

Análisis calculado para C₁₁H₁₉N: C, 79,94; H, 11,59; N, 8,48

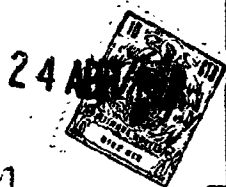
Observado: C, 81,68; H, 11,72; N, 8,59

E.N. calculado: 165,27. Observado: 176.

El espectro infrarrojo y el espectro NMR coinciden con los esperados para este compuesto.

EJEMPLO 2

Se disuelven 30 g (0,1545 m-g) de 3-carboxitriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano en 200 ml de acetona y se añade lentamente una solución de 12,7 g (0,16 m-g) de piridina en 25 ml de acetona. Se enfría la mezcla de reacción a 3°C y se añade lentamente una solución de 16 g (0,17 m-g) de clorocarbonato metílico en 25 ml de acetona, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5°C. Se agita la mezcla durante una hora y se añade lentamente una solución de 11,8 g (0,18 m-g) de azida sódica en 30 ml de agua. Tras completarse la adición, se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluye con 4 volúmenes de agua y se extracta con tolueno. Este extracto toluénico se lava con agua, hidróxido sódico al 1%, ácido clorhídrico al 1% y luego con agua. Seguidamente se seca la solución toluénica con cloruro cálcico y se calienta a 100°C hasta que no se desprende más nitrógeno de la azida acílica. Se separa el tolueno bajo reducida presión y se -refluje el residuo durante 16 horas con metanol. La separación del metanol deja un residuo sólido, 26,16 g, 76% de conversión a uretano triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano-3-metílico. Tras recristalización a partir -de acetona-agua, funde a 104-106°C. La hidrólisis alcalina da 3-amino-



triciolo[4,3,1,1^{3,8}]undecano

0134

EJEMPLO 3

5

10

15

Se añade una solución de 20,5 g (0,092 m-g) de uretano triciolo[4,3,1,1^{3,8}]undecano-3-metílico, preparado como en el ejemplo 2, en 100 ml de éter dietílico seco, a una suspensión de 5,65 g de hidru- ro de litio y aluminio en 100 ml de éter seco. Tras completarse la - adición, se refluje la mezcla de reacción durante una hora, se separa el éter por filtración, se alcaliniza fuertemente el residuo con hi- dróxido sódico y se aísla el producto mediante destilación con vapor de agua. El destilado del vapor de agua es extractado con éter, el ex- tracto secado con KOH sólido, filtrado, y el ClH seco pasado a la so- lución. El hidrocioruro de amina que se forma cristaliza de la solu- ción etérea y se separa por filtración. Después de la reocrystalización a partir de acetato etílico, el punto de fusión es de 225-226°C. La - producción es de 6,8 g, 34% de lo teórico, de hidrocioruro de 3-N-me- tilaminotriciolo[4,3,1,1^{3,8}]undecano

Análisis calculado para C₁₂H₂₂NCl: N, 6,52; Cl, 16,45

Observado: N, 6,41; Cl, 15,98

EJEMPLO 4

20

25

30

Una muestra de 10,35 g (0,05 m-g) de 3-acetilación triciolo [4,3,1,1^{3,8}]undecano, preparado por acetilación de la correspondiente amina con anhídrido acético conteniendo una gota de ácido sulfúrico, - se disuelve en 200 ml. de tetrahidrofurano seco y se añade a una sus- pensión de 3,0 g de hidruo de litio y aluminio en 350 ml de éter seco. Tras completarse la adición, se refluje la mezcla durante una hora y - se destila el disolvente del recipiente de reacción. Luego se introdu- ce vapor de agua hasta que resulta un destilado claro. Seguidamente se extracta el destilado con éter y se seca el extracto con hidróxido só- dico sólido. Luego se pasa cloruro de hidrógeno seco al interior de la solución filtrada y se separa el hidrocioruro de amina precipitado por

299134



filtración y se recristaliza a partir de acetato etílico-metanol. La producción es de 5,6 g de hidrocioruro de 3-N-etilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

Análisis calculado para $C_{13}H_{24}NCl$: N, 6,09; Cl, 15,4

Observado: N, 6,66; Cl, 15,57

EJEMPLO 5

Se reaccionan equivalentes molares de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano y cloruro de caproilo en solución de piridina para dar 3-(N-caproilamino)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano, que se aísla vertiendo la mezcla de reacción en agua y separando la amida cristalina por filtración. Después de un cuidadoso secado del producto, se añade lentamente una solución de tetrahidrofurano a una suspensión de un equivalente molar (25% de exceso) de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico. Tras completarse la adición, se refluje la mezcla de reacción durante dos horas, se destila el disolvente y se destila con vapor de agua la amina hasta que el destilado es claro. Se extracta el producto con éter y se seca la solución etérea sobre hidróxido sódico sólido. Se pasa cloruro de hidrógeno seco a la solución etérea. La evaporación del éter da hidrocioruro de 3-(N-exilamino)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

EJEMPLO 6

El 3-N-metilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano preparado en el ejemplo 3 se convierte en el derivado acetilo calentando suavemente el compuesto con un ligero exceso de anhídrido acético conteniendo una gota de ácido sulfúrico. Se vierte la resultante solución en hielo y se extracta con cloroformo. La separación del cloroformo produce 3-N-metilacetaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano, que se purifica por destilación. Una solución de la amida en tetrahidrofurano se añade lentamente a una suspensión de un equivalente molar de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico. Tras completarse la adición, se refluje la



mezola de reacción durante 4 horas, se separa el disolvente y se ais-
la la amina mediante destilación con vapor de agua. El destilado de -
vapor de agua se extracta con éter y el extracto se seca con hidróxi-
do sódico sólido. La solución etérea seca se satura con cloruro de hi-
5 drógeno y después de la separación del éter se obtiene el hidrocloru-
ro de 3-(N-metil-N-etilamino)-tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

EJEMPLO 7

Se carga un matraz de 100 ml provisto de un agitador y un -
condensador de reflujos con 0,1 m-g de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}] un-
10 decano, 0,1 m-g de cloroacetato etílico, 0,11 m-g de bicarbonato sódico
co y 40 ml de metanol. Se refluje la mezcla durante toda la noche, se
separa el material insoluble por filtración y se evapora la solución
hasta su secamiento. Se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 1N,
se regenera con hidróxido sódico al 5% y se extracta con éter. Se se-
15 ca la solución etérea sobre sulfato sódico anhidro y se separa el di-
solvente. Se somete el residuo a destilación en vacío a 0,1 mm y se -
divide en una fracción de ebullición inferior, que es material ini-
cial recuperado, y una fracción de ebullición superior, que es 3-(N-
carbetoimetilamino)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

EJEMPLO 8

Se refluyen en solución alcohólica metílica durante 16 ho-
ras cantidades equimolares de cloruro de 2-dietilaminoetilo recién -
preparado y 3-N-metilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano y un 10% de ex-
ceso de bicarbonato sódico. Luego se vierte la mezcla de reacción en
25 agua y se extracta con éter. Se seca el extracto etéreo con hidróxido
sódico sólido y se separa el disolvente. El residuo es 3-N-(2-dietil-
aminoetil)-N-metilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

EJEMPLO 9

Se carga un matraz equipado con un separador de agua Dean-
30 Stark con 0,1 m-g de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano y 0,1 m-g de



benzaldehído recién destilado en 50 ml de tolueno. Se refluje la mezcla de reacción durante 45 horas, se evapora el tolueno y se recrystaliza el residuo para dar 3-benzaldiminotriciolo[4,3,1,1^{3,8}]

EJEMPLO 10

5

Se carga un matraz de 3 cuellos y un litro de capacidad, provisto de agitador y termómetro, con 250 ml de ácido sulfúrico al 98 %, que se enfría luego a 5°C. Se añade en pequeñas porciones, con buena agitación, una mezcla de 10 g de 1-hidroximetiladamantano sólido y 9 g de cianuro sódico (3 equivalentes molares), al ácido, controlando la temperatura de la mezcla de reacción entre 15 y 20°C mediante refrigeración con baño de hielo. Cuando se completa la adición, se deja calentarse lentamente la reacción a la temperatura ambiente. Se produce una reacción exotérmica, pero se controla mediante el baño de hielo de manera que la temperatura de la masa en reacción no pase de 50°C. Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas y se vierte sobre hielo. Se neutraliza la solución ácida con hidróxido amónico y se aísla el material orgánico mediante extracción con cloroformo. La evaporación del cloroformo produce 3-formamidotriciolo[4,3,1,1^{3,8}]undecano mezclado con 1-formamidometiladamantano. Si se desea, el producto que interesa, el

10

15

24 APR



5 durante una hora. Se destila a presión atmosférica el exceso de cloruro de acetilo y el ácido acético formado por deshidratación del ácido succinámico inicialmente formado se separa a 100°C bajo una presión de 15 mm. El residuo es N-3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]-undecilsuccinimida -
10 casi pura. El producto crudo, después de secarse en un desecador por vacío sobre pastillas de hidróxido sódico sólido, se disuelve en tetrahidrofurado seco y se añade lentamente a una suspensión de 0,15 m-g un exceso de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico. Después de completarse la adición, se refluje la mezola de reacción durante 2 ho-
15 ras, se separa el disolvente por destilación y se aísla la amina mediante destilación con vapor de agua. El destilado por vapor de agua se extracta con éter, se seca la solución con hidróxido sódico y se pasa a cloruro de hidrógeno seco a la solución filtrada hasta que no se absorbe más. La evaporación del éter produce hidrocloreto de N-[triciclo[4,3,1,1^{3,8}]-undecil-(3)]pirrolidina.

EJEMPLO 12

20 Se repite el ejemplo 5, empleando cantidades equivalentes de cloruro de 3-metoxipropionilo en lugar del cloruro de caproilo, para obtener 3-(N-metil-3-metoxipropionamido)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano, que se reduce luego con hidruro de litio y aluminio a 3-N-(3-metoxipropil)-N-metilamino[triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

EJEMPLO 13

25 Se carga en un autoclave de acero inoxidable y de 400 ml. una solución de 0,5 m-g de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano en 120 ml de tetrahidrofurado y 30 ml de agua, inyectándose seguidamente 5,0 gre. (0,11 m-g) de óxido etilénico. Se calienta el autoclave a 70°C durante 24 horas, al cabo de cuyo tiempo se enfría y se ventila cuidadosamente. Se separa disolvente a presión reducida y se extracta el residuo con éter. Se seca el extracto etéreo con carbonato potásico anhidro.-
30 Se separa disolvente a presión reducida y se somete el residuo a subli



mación a 100°C/20 mm a fin de separar 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano sin reaccionar. El residuo de la sublimación se destila bajo vacío para producir 3-N-(beta-hidroxietil)aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

5

EJEMPLO 14

Se pone en un matraz de 500 ml equipado con agitador mecánico y termómetro, una suspensión de 0,1 m-g de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano en 100 ml de agua helada. Se enfría el matraz en un baño de hielo y se añaden 142 g de solución de hipoclorito sódico al 5,25% ("Clorox" comercial) a un ritmo tal que la temperatura no pase de 10°C.

10

Después de completarse la adición, se separa el baño de hielo y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se extrae luego con 3 porciones de 50 ml de éter. Se secan sobre cloruro cálcico los extractos etéreos combinados. Se filtra la solución y se separa disolvente bajo vacío para producir 3-(N-cloroamino)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

15

EJEMPLO 15

Se concentra en vacío a 60°C, una mezcla de 0,10 m-g de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano y 9,87 g (0,10 m-g) de ácido clorhídrico al 38% en 100 ml de agua. La resultante sal, el hidrocloreuro de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano, se seca en vacío a 60°C.

20

EJEMPLOS 16 - 28

Se repite el ejemplo 15 empleando los siguientes reactivos indicados en lugar de los de aquel ejemplo, para obtener el producto que se indica:

25

Ej.	Producto del ejemplo	Acido	Producto
16	1(0,10 m-g)	Acido bromhídrico 48% (0,10 m-g)	Hidrobromuro de 3-aminotriciclo [4,3,1,1 ^{3,8}]undecano.
17	4(amina libre) (0,10 m-g)	Acido fosfórico 85% (0,33 m-g)	Fosfato de 3-N-metilaminotriciclo[4,3,1,1 ^{3,8}]undecano.

30



5

10

15

20

25

30

Ej.	Producto del ejemplo	- Acido	Producto
18	6(amina libre) (0,10 m-g)	Acido sulfúrico (0,050 m-g)	Sulfato de 3-N- <u>exilaminotriciclo</u> $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecano.
19	7(amina libre) (0,10 m-g)	Acido tartárico (0,10 m-g)	Bitartrato de 3-(N-metil-N-etil)aminotriciclo $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecano
20	5(amina libre) (0,10 m-g)	Acido tartárico (0,050 m-g)	Tartatro de 3-N-etilaminotriciclo $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecano.
21	4(amina libre) (0,10 m-g)	Acido maleico (0,050 m-g)	Maleato de 3-N-metilaminotriciclo $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecano.
22	13(0,10 m-g)	Acido perclórico (0,10 m-g)	Perclorato de 3-N-(3-metoxipropil)-N-metilamino/triciclo $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecano
23	12(amina libre) (0,10 m-g)	Acido acético (0,10 m-g)	Acetato de N-triciclo $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecil-(3)-pirrolidina.
24	8(0,10 m-g)	Acido cítrico (0,033 m-g)	Citrato de 3-(N-carboetoximetilamino)triciclo $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecano.
25	9(0,10 m-g)	Acido cítrico (0,10 m-g)	Citrato dihidrógeno de 3-N-(2-dietilaminoetil)-N-metilaminotriciclo $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecano
26	14 (0,10 m-g)	Acido succínico (0,050 m-g)	Succinato de 3-N-(beta-hidroxietil)aminotriciclo $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecano.
27	2 (0,10 m-g)	Acido mandélico (0,10 m-g)	Mandelato de 3-aminotriciclo $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecano
28	3 (0,10 m-g)	Acido láctico (0,10 mg)	Lactato de 3-aminotriciclo $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecano.

EJEMPLO 29

Se añade una solución de 0,20 m-g de hidrocioruro de 3-aminotriciclo $\overline{4,3,1,1,3,8}$ undecano en 100 ml de agua a una solución de 0,10 m-g de sal disódica del ácido pantoico \overline{sal} disódica de 4,4'-metilenobis

289134



(ácido 3-hidroxi-2-naftoico)] en 500 ml de agua. El resultante precipitado es filtrado, lavado bien con agua y secado en vacío, para dar pamoato de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

EJEMPLO 30

5 Se pasa dióxido de carbono a una solución de 0,10 m-g de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano en 100 ml de éter dietílico hasta completarse la precipitación. El precipitado es filtrado y secado en vacío para dar bicarbonato de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

EJEMPLO 31

10 Se mezcla una solución de 0,1 m-g de 3-(N,N-dimetilamino)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano, 0,1 m-g de peróxido de hidrógeno al 30% y 20 ml de metanol, dejándose reposar durante 2 días. La evaporación y -recristalización a partir de tolueno da una buena producción de óxido de 3-(N,N-dimetilamino)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

EJEMPLO 32

15 Se calienta a 50°C durante 6 horas una solución de 0,1 m-g de 3-(N,N-dietilamino)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano y 0,1 m-g de ácido perbenzoico en 25 ml de benceno, se enfría luego y se extracta con 50 ml de agua. Se lava la capa acuosa con 25 ml de benceno y se concentra en
20 vacío hasta eliminarse los vestigios de benceno. Luego se pasa la solución acuosa sobre una columna de resina de cambio iónico Rexyn RG 3 (un cambiador aniónico orgánico básico débil) para separar todo ácido benzoico residual, concentrándose el efluente en vacío para producir óxido de 3-(N,N-dietilamino)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

EJEMPLO 33

25 Se repite el ejemplo 31 usando 3-(N-etil-N-exilamino)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano y 30 ml de metanol, para obtener óxido de 3-(N-etil-N-exilamino)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

EJEMPLO 34

30 Se repite el ejemplo 32 usando 3-(N-isoamil-N-metilamino)tri-



ciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano para obtener óxido de 3-(N-iscamil-N-metil-amino)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

EJEMPLO 35

5 Se repite el ejemplo 32 usando N-[tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undeca-
no-(3)]pirrolidina para obtener óxido de N-[tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]unde-
cano-(3)]pirrolidina.

Los anteriores ejemplos pueden repetirse utilizando cantida-
des equivalentes de materiales iniciales adecuados para obtener otros
compuestos de esta invención, incluyendo los anteriormente enumerados.

10 Los compuestos de fórmula (1) anterior pueden administrarse
en el tratamiento anti-virus de acuerdo con esta invención por cual-
quier medio que efectúe un contacto del compuesto ingrediente activo -
con el punto de infección con virus en el organismo. Se comprenderá -
que esto incluye el punto o lugar antes y después de producirse la in-
fección. Por ejemplo, la administración puede ser parentérica, es de-
15 cir subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal. Alterna-
tiva o concurrentemente, los compuestos son efectivos al administrarse
por la vía oral. Como es particularmente efectiva contra infecciones -
respiratorias tales como neumonía producida por virus, la administra-
20 ción puede efectuarse por vapor o pulverización a través de la boca o
conductos nasales.

Los compuestos incluidos en el ámbito de esta invención son -
valiosos para una profilaxis contra los virus, así como para un trata-
miento terapéutico.

25 La dosificación administrada dependerá del virus que se esté
tratando, de la edad, salud y peso del paciente, el grado de infección,
tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, frecuencia de tratamiento y
naturaleza del efecto deseado. Generalmente, una dosis diaria de com-
puesto de ingrediente activo será de uno a 50 mg por kg de peso del -
30 cuerpo, aunque pueden emplearse unas cantidades inferiores, tales como



de 0,5 mg, o superiores. Ordinariamente, de uno a 20 y preferiblemente de 1 a 10 mg por kg por día, en una o más aplicaciones por día, es efectivo para obtener el resultado deseado.

5 El ingrediente activo de fórmula (1) puede emplearse en composiciones útiles de acuerdo con la presente invención en tales formas de dosificación como tabletas, cápsulas, porciones en polvo o soluciones líquidas, suspensiones o elixires, para administración oral, o soluciones líquidas para uso parentérico, y en ciertos casos suspensiones para uso parentérico (excepto intravenoso). En tales composiciones, el ingrediente activo estará ordinariamente presente siempre en -
10 una proporción del 0,5% en peso por lo menos, basado en el peso total de la composición, y en no más del 90% en peso.

15 Además del ingrediente activo de fórmula (1), la composición anti-virus contendrá un vehículo farmacéutico atóxico sólido o líquido para el ingrediente activo.

20 En una versión de una composición farmacéutica de esta invención, el vehículo sólido es una cápsula que puede ser del tipo de gelatina ordinario. En la cápsula habrá del 30 al 60% aproximadamente en peso de un compuesto de fórmula (1) ó (2) y del 70 al 40% de un vehículo. En otra versión, el ingrediente activo se forma en tabletas con o sin coadyuvantes. En otra versión, el ingrediente activo se pone en paquetes de polvo y se emplea así. Estas cápsulas, tabletas y polvos -
25 constituirán generalmente del 5 al 95% aproximadamente, y preferiblemente del 25 al 90% en peso. Estas formas de dosificación contienen preferiblemente de 5 a 500 mg aproximadamente, de ingrediente activo, siendo más preferible de 25 a 250 aproximadamente.

30 El vehículo farmacéutico puede ser, como anteriormente se indica, un líquido estéril tal como agua y aceites, incluyendo los de petróleo, animales, vegetales o de origen sintético, por ejemplo aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y simi-



lares. En general, el agua, salina y dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas afines y glicoles tales como glicol propilénico o glicol polietilénico, son preferidos vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Las soluciones inyectables estériles -
5 contendrán ordinariamente del 0,5 al 25% aproximadamente, y preferiblemente del 1 al 10% aproximadamente, en peso, de ingrediente activo.

Como anteriormente se indica, la administración oral puede efectuarse en una suspensión o jarabe adecuados, en los que el ingrediente activo constituirá ordinariamente del 0,5 al 10% y preferiblemente del 2 al 5% en peso, aproximadamente. El vehículo farmacéutico -
10 en tales composiciones puede ser un vehículo acuoso, tal como un agua aromática, un jarabe o un mucilago farmacéutico.

Se describen adecuados vehículos farmacéuticos en "Remington's Practice of Pharmacy" por E.W. Martin y E.F. Cook, texto de referencia bien conocido en este terreno.
15

Además de las ilustraciones ejemplificativas anteriores, los siguientes ejemplos explican adicionalmente la presente invención.

EJEMPLO 36

Se prepara un gran número de cápsulas unitarias llenando -
20 cápsulas de gelatina dura standard de 2 piezas, que pesan aproximadamente 50 mg cada una, con 50 mg de hidrocloreuro de 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano, en polvo, 125 mg de lactosa y un mg de "Cab-o-sil".

EJEMPLO 37

Se repite el ejemplo 36, con la excepción de que se emplean cápsulas de gelatina blanda y el 3-aminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano -
25 en polvo se disuelve primeramente en aceite mineral.

EJEMPLO 38

Se repite el ejemplo 36, con la excepción de que la unidad de dosificación es de 50 mg de ingrediente activo, 5 mg de gelatina, 1,5
30 mg de estearato magnésico y 100 mg de lactosa, mezclados y constituidos

299137



en una tableta mediante una máquina convencional de producción de tabletas. También pueden emplearse píldoras o tabletas de lenta liberación, aplicando adecuados revestimientos.

EJEMPLO 39

5 Se prepara una composición parentérica adecuada para su administración por inyección agitando un 5% en peso del ingrediente activo del ejemplo 36 en salina acuosa al 0,9% esteril.

10 De esta manera, puede producirse fácilmente una gran variedad de composiciones de acuerdo con esta invención, utilizando otros compuestos de la misma e incluyendo específicamente, pero sin limitarse a ellos, los compuestos de esta invención que han sido específicamente citados anteriormente. Los compuestos se usarán en las cantidades indicadas de acuerdo con procedimientos bien conocidos y descritos en el texto de Martin y Cook antes mencionados.

15 Los compuestos de esta invención son particularmente efectivos contra la influenza porcina. Una importante versión de esta invención es por consiguiente el control de esta infección incorporando un compuesto de ingrediente activo en la dieta del animal afectado. Para la mayoría de los fines, se empleará una cantidad de compuesto activo que proporcione del 0,0001 al 0,1% en peso, aproximadamente, del compuesto activo, basado en el peso total de la toma de alimento. Preferiblemente, se usará del 0,001 al 0,02% en peso.

20

25 En un aspecto relacionado, se proporcionan por esta invención nuevas y útiles composiciones que comprenden por lo menos un compuesto de ingrediente activo dentro del ámbito de esta invención, en mezcla con la alimentación del animal. Pueden encontrarse descripciones de adecuados alimentos en el libro "Feeds and Feeding" por Frank B. Morrison, publicado por la Morrison Publishing Company de Ithaca (Nueva York), 1948, 21ª. edición. La selección del particular alimento entra dentro del conocimiento del arte y dependerá por supuesto del ani-

30



mal, de la economía, de los materiales naturales disponibles, de las circunstancias ambientales y de la naturaleza del efecto deseado, como fácilmente se comprenderá.

5 Una composición particularmente importante de acuerdo con este aspecto de la invención, es un concentrado adecuado para la preparación y venta a un granjero o criador de ganado para su adición a los alimentos de los animales en proporción adecuada. Estos concentrados comprenden ordinariamente del 0,5 al 95% aproximadamente en peso del compuesto de ingrediente activo, junto con un sólido finamente dividido, preferiblemente harinas, tales como de trigo, maíz, haba de soja y semilla de algodón. Según sea el animal que lo reciba, el coadyuvante sólido puede ser cereal molido, carbón vegetal, tierra de batán, caparazón de ostra y similares. Pueden emplearse la atapulgita y bentonita finamente divididas, actuando también estos últimos materiales como agentes dispersantes sólidos.

15 En composiciones alimenticias, así como los concentrados que se acaban de describir, pueden contener adicionalmente otros componentes de concentrados alimenticios o alimentos para los animales, como fácilmente se comprenderá. Otros aditivos particularmente importantes incluyen proteínas, hidratos de carbono, grasas, vitaminas, minerales, antibióticos, etc.

20 El siguiente ejemplo ilustrará adicionalmente este aspecto de la invención.

EJEMPLO 40

25 Se prepara un alimento para cerdos como sigue:

Sémola de avena	350 libras
Maíz amarillo molido	1000 "
Melaza	100 "
Harina de haba de soja	450 "
30 Leche desnatada y secada	100 "



5

Piedra caliza molida	20 libras
Fosfato dicálcico	20 "
Sal mas mezcla mineral en pequenísi- mas cantidades	10 "
Mezcla previa vitamínica standard	1 "
(1 libra = 0,453 Kg.)	

10

De acuerdo con esta invención, se añade a la dieta de los cerdos un concentrado de un 50% de hidrocloreuro de 3-N-metilaminotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano como ingrediente activo y un 50% en peso de harina de maiz, en una proporción que constituye un 0,015 % en peso del ingrediente activo, basado en la dieta total.

15

Los anteriores ejemplos y otros similares pueden llevarse a cabo de acuerdo con las enseñanzas de esta invención, como fácilmente comprenderán los expertos en la materia, mediante sustitución de componentes y cantidades en lugar de los especificados. Así, la anterior descripción detallada, se ha ofrecido para claridad de comprensión solamente, no debiéndose deducir de ella ninguna limitación innecesaria.

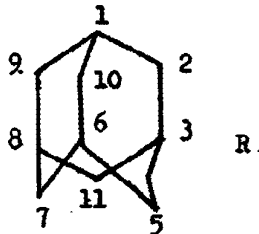
20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

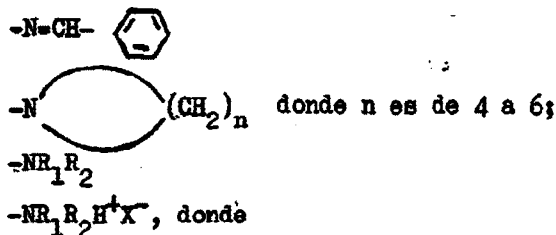
1. Procedimiento de preparación de un compuesto dotado de propiedades anti-virus, de fórmula

25



donde R es

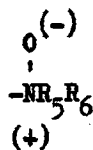
30





299134

R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo cuando el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el sustitutivo es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 2 carbonos, $-NH_2$, $-NHR_3$, $-NR_4R_5$, donde R_3 es R_2 , cloro, bromo, formilo, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-COOCH_3$ ó $-CH_2-COOC_2H_5$; R_4 y R_5 son, cada uno de ellos, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, X^- es un anión atómico; sales de dicho compuesto y compuestos hidrolizables en dicho compuesto; y



donde R_5 y R_6 son, cada uno de ellos, alquilo de 1 a 6 carbonos; y donde R_5 y R_6 pueden unirse entre sí formando el grupo $-(CH_2)_n-$, donde n es un entero positivo de 4 a 6, cuyo procedimiento comprende:

a) La sujeción de un correspondiente ácido β -carboxílico derivado del mismo a la reacción de Hoffmann, Curtius o Schmidt;

b) La acilación de un compuesto en el que R es NH_2 ó NHR_1 y la sujeción de la acilamida eventualmente a reducción, o

c) La reacción de un compuesto en el que R es NH_2 ó NHR_1 con un adecuado óxido alquilénico, ácido halocalcanocarboxílico o derivado del mismo, haluro de alquilo, haluro de aminocalquilo, haluro de hidroxialquilo o haluro de alcoxialquilo, o

d) La reacción de un compuesto en el que R es NHR_1 o NR_1R_2 y en el que R_1 y/o R_2 contiene un grupo OH con un agente halogenador y la subsiguiente sustitución del halógeno con NH_2 , NHR_3 ó por NR_3R_4 , o

e) La reacción de un compuesto en el que R es NH_2 con benzaldehido, ó

f) La reacción de un compuesto en el que R es NR_5R_6 con un agente oxidante.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE PRE-

299134



PARACION DE UN COMPUESTO DOTADO DE PROPIEDADES ANTI-VIRUS".

Todo tal y como queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintiocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 24 de Abril de 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'A. Ungria', written over the printed name and initials.

5

10

15

20

25

30