



23
302 369

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud

de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA

por

"METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS"

A favor de

E.I. du Pont de Nemours and Company.

Domiciliada en: Wilmington 98, Delaware, U.S.A.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense
No. 297.233 del 24 de Julio de 1963 y una
segunda solicitud presentada el 18 de Junio
de 1964.

INVENTOR: William W. Prichard, de nacionalidad norteamericana.

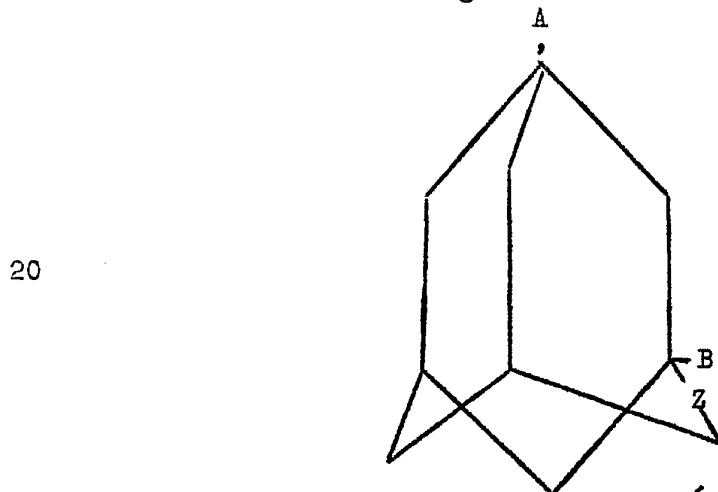


302369

Esta invención se relaciona con compuestos tricíclicos de la serie de triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanos y adamantanos sustituidos. Más particularmente, se refiere esta invención a nuevos compuestos adamantanos y triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanos que tienen un grupo aminometilo o aminometilo N-sustituido fijado a un átomo de carbono nuclear terciario o de cabeza de puente.

De acuerdo con la presente invención, he descubierto una clase de nuevos compuestos que tienen aplicación farmacéutica y son útiles como agentes antiviruses. Tienen la capacidad de inhibir y desestimar la aparición y desarrollo de virus nocivos. Además, los compuestos de esta clase exhiben una notable actividad estimulante.

Los compuestos de esta invención son compuestos tricíclicos de fórmula general



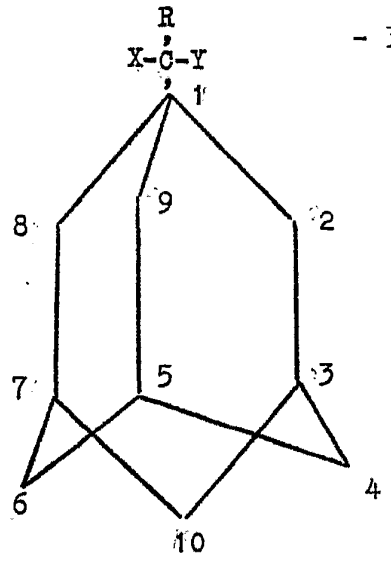
en la que Z es un enlace directo $\begin{matrix} \text{X} \\ | \\ -\text{C}-\text{C}- \\ | \\ \text{Y} \end{matrix}$; A es $\begin{matrix} \text{X} \\ | \\ -\text{C}-\text{R} \end{matrix}$ y B es H; ó Z es $\begin{matrix} \text{Y} \\ | \\ -\text{C}-\text{R} \end{matrix}$; A es H y B es $\begin{matrix} \text{X} \\ | \\ \text{Y} \end{matrix}$.

Así, los compuestos de esta invención, si son adamantanos, corresponden a la fórmula

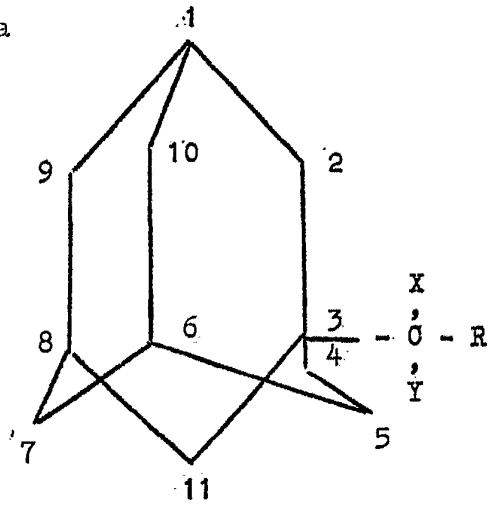


23

302369



y si son triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanos, corresponden a la siguiente fórmula



Los sustitutivos R, X e Y de las anteriores fórmulas son:
 X e Y pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno, metilo e etilo; y

5

R es

- N $\text{---}(\text{CH}_2)_n$, donde n es 2, 3, 4, 5 ó 6;
- NR₁R₂; ó
- N=CHR₃

10

donde R₁ es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo mono-sustituido de 1 a 6 átomos de carbono cuando el sustitutivo es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, -NH₂, -NHR₄ ó -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ pueden ser iguales e diferentes y cada una de ellas es un radical alquilo de 1 a 4



302369

átomos de carbono; alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono;
alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono; ciclopropilo; ciclobuti-
tilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo;

5 R_2 es R_1 ; cloro; bromo; formilo; $-CH_2COOH$; $-CH_2CO$
 OCH_3 ; ó $-CH_2COOC_2H_5$, a condición de que, cuando R_1 sea al-
queniilo o alquinilo que tenga el enlace insaturado en la po-
sición 1, R_2 sea alquilo o alquilo mono-sustituido, como an-
teriormente se definen; y R_4 es alifático; alifático mono-
10 sustituido cuando el sustitutivo es aromático o heterocíclico;
aromático; o heterocíclico conteniendo no más de 12 áto-
mos de carbono.

Los compuestos hidrolizables a los compuestos de
fórmulas (1) y (2) son para la mayoría de los fines equivalen-
tes a aquéllos, considerándose naturalmente dentro de la
15 presente invención.

Se comprenderá también que los compuestos incluidos
en el ámbito de las fórmulas (1) y (2) que tienen un grupo
amino básico, forman fácilmente sales y las que tienen un anión
atóxico se incluyen también en el ámbito de la presente inven-
20 ción. Representativas de tales sales son los hidroccloruros,
hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, succinatos, adipa-
tos, propionatos, tartratos, citratos, bicarbonatos, pamao-
tos, cicloexilsulfamatos y acetilsalicilatos. De éstos, los
hidroccloruros, acetatos y cicloexilsulfamatos son los prefe-
25 ridos. Los cicloexilsulfamatos tienen un sabor agradable,
siendo pues particularmente útiles en la preparación de jara-
bes para su administración oral. Además, los cicloexilsulfa-
matos tienen utilidad en la producción de tabletas sin reves-
tir para su administración oral, que no presentan ningún in-
30 conveniente sabor amargo. Otras sales incluyen las acompaña-

302359

23



das de proclorona c y de penicilina. En general, las sales descritas anteriormente acentúan la utilidad de las aminas relativamente insolubles en aplicaciones farmacéuticas.

5 Dentro del ámbito general de los compuestos de la invención, varias subclases de compuestos proporcionan combinaciones particularmente útiles de propiedades. Por ejemplo, mediante la adecuada selección de compuestos, se observa que es posible conseguir diferentes equilibrios de-
10 diferentes equilibrios deseados de dinámica en la droga y actividades antiviral, dependiendo del tipo de enfermedad y paciente tratados.

En consecuencia, los compuestos de la invención son preferidos cuando la amina de la mitad correspondiente
15 al adamantano o al undecano es sustituida por dialquilo (compuestos N,N-dialquilados) porque proporcionan un equilibrio muy favorable de actividad antiviral, con reducida actividad estimulante. De éstos, los sustitutivos alquilo inferiores tales como los derivados dimetilo y dietilo son
20 los más preferidos por consideraciones de superior actividad antiviral. Los compuestos de la invención en los que la amina de la mitad correspondiente al adamantano o al undecano es monoalquilada, muestran una reducida actividad estimulante en comparación con la amina sin sustituir. Estos derivados
25 aminos monoalquilados no reducen la actividad esimulante al grado de los derivados aminos dialquilados, pero los derivados aminos monoalquilados, particularmente los derivados monometilo y monoetilo, exhiben una actividad antiviral superior a la de los derivados aminos dialquilados.

30 Los preferidos compuestos de la invención desde el



302369

punto de vista de un equilibrio de actividad antivirüs y favorable dinámica de la droga, principalmente de más prolongada acción antes de su degradación o excreción, son aquellos en los que el grupo metilamino de la mitad adamantano o undecano es alfa-sustituido o alfa, alfa-sustituido. Generalmente, dentro de esta clase de compuestos, los alfa-sustituidos exhiben una superior actividad antivirüs, pero menos favorable dinámica de la droga, en comparación con los compuestos alfa, alfa-sustituidos.

A la vista de las anteriores consideraciones, los más preferidos compuestos de esta invención para su aplicación farmacéutica son los siguientes, y sus sales hidrocioruros:

- 1-(N,N-dimetilaminometil)adamantano
 - 1-(N-metilaminometil)adamantano
 - 1-(N-etil-N-metilaminometil)adamantano
 - 1-(aminometil)adamantano
 - 1-(N,N-dietilaminometil)adamantano
 - 1-(N-etilaminometil)adamantano
 - 3-(N,N-dimetilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
 - 3-(N-metilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
 - 3-(N-etil-N-metilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
 - 3-(aminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
 - 3-(N,N-dietilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
 - 3-(N-etilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
 - alfa-metil-1-adamantanometilamina
 - alfa-metil-3-tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanometilamina
 - alfa, alfa-dimetil-1-adamantanometilamina
 - alfa, alfa-dimetil-3-tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanometilamina
- Los compuestos de esta invención pueden prepararse



302369

por una diversidad de métodos.

El ácido 1-adamantano carboxílico y el ácido
3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano carboxílico pueden convertirse
en los correspondientes cloruros ácidos con cloruro de tioni-
5 lo. Las amidas insustituidas y una diversidad de amidas N-
alquil-sustituidas y N,N-dialquil-sustituidas pueden prepa-
rarse a partir de los cloruros ácidos mediante reacción con
las aminas apropiadamente sustituidas y amoníaco. Estas ami-
das se reducen luego con hidruro de litio y aluminio a los
10 correspondientes amino-, N-alquilamino- y N,N-dialquilamino-
metil-adamantanos y -tricicloudecanos.

Las alfa-alquil-1-adamantanometilaminas y alfa-
alquil-3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanometilaminas se preparan
mediante reducción de adamantil-(1) alquil cetona oximas y
15 triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecil-(3) alquil cetona oximas con hi-
druro de litio y aluminio. Las cetonas a partir de las cuales
dérivan estas oximas se producen convenientemente mediante
la reacción del adecuado osmio dialquílico con cloruro de
1-adamantoílo o cloruro de 3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecoílo.

20 Las alfa,alfa-dialquil-1-adamantanometilaminas y
alfa,alfa-dialquil-3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanometilaminas
se producen por reacción de acetonitrilo y ácido sulfúrico
(reacción de Ritter) con el correspondiente alfa,alfa-dial-
quil-1-adamantanometanol ó alfa,alfa-dialquil-3-triciclo[4,
25 3,1,1^{3,8}]undecanometanol, que da la N-acetil-alfa,alfa-dial-
quil-1-adamantanometilamina ó N-acetil-alfa,alfa-dialquil-3-
triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanometilamina. La amina se obtiene
mediante hidrólisis alcalina. Los alcoholes iniciales para
estas reacciones se producen por reacción de cloruro de 1-
30 adamantóílo ó cloruro de 3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecoílo con



302369

reactivos de Grignard alquilos.

Puede usarse una variedad de aminas para la preparación de 1-adamantanocarboxamidas y 3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanocarboxamidas, para dar una variedad de grupos sustitutos en el nitrógeno del 1-(aminometil)adamantano y el 3-(aminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano. Por ejemplo, reacciones de los cloruros ácidos con alilamina y dialilamina dan los compuestos N-alilos y N,N-dialilos después de su reducción. Las reacciones de los cloruros ácidos con propargilamina y dipropargilamina dan los compuestos N-propargilos y N,N-dipropargilos después de reducción. Las reacciones con ciclopropilamina, ciclopropilmetilamina y pirrolidina dan los compuestos N-ciclopropilos, N-ciclopropilmetilos y pirrolidinos después de reducción. Las reacciones con alcoxilalquilaminas dan los compuestos N-alcoxilalquilos después de reducción. Naturalmente, las reacciones de los cloruros ácidos con aminas que tengan diferentes N-sustitutivos, dan correspondientes compuestos aminos N,N-disustituidos. Por ejemplo, las reacciones de los cloruros ácidos con N-alil-N-metilamina, dan 1-(N-alil-N-metilaminometil)adamantano y 3-(N-alil-N-metilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

Algunos compuestos alquilaminos sustituidos se producen más fácilmente por otros medios. Los compuestos hidroxietílicos y bis-hidroxietílicos se preparan mediante reacción de la amina con óxido etilénico. Los compuestos N-carbalcoxilaminos se preparan mediante alquilación con cloroacetato alquílico y base. Los compuestos aminoalquilos, alquilaminoalquilos y dialquilaminoalquilos se preparan mediante alquilación con adecuados haluros aminoalquilos y base, aunque pueden prepararse tratando el correspondiente compuesto hidroxil-



302369

alquilo con un haluro de tionilo para sustituir el grupo hidroxilo con un halógeno y sustituir luego el halógeno con el grupo amino, alquilamino o dialquilamino mediante reacción con amoníaco o una amina primaria o secundaria.

5 En algunos casos, los compuestos N-alquilos y N,N-dialquilos se producen fácilmente mediante alquilación de 1-(aminometil)adamantano y 3-(aminometil)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]-undecano con agentes alquiladores (tales como haluros alquílicos), sin recurrir a la reducción de N-alquil-amidas y
10 N,N-dialquil-amidas.

 Cuando los reactivos se emplean en cantidades molares, el compuesto monoalquilamino se forma generalmente como el producto principal, en tanto que unas cantidades mayores de los reactivos producen el compuesto dialquilamino. Este
15 método no es tan limpio como la reducción de las amidas, motivo por el cual es menos preferido. Sin embargo, a veces resulta el método preferible porque implica menos operaciones.

 La clorohidrina y bromohidrina etilénicas y los haluros alcoxialquílicos pueden emplearse para alquilar el
20 nitrógeno amino, para dar las sustituciones hidroxietílicas y alcoxialquílicas. Por las razones que se acaban de indicar, estas reacciones son menos preferibles que otros métodos, pero en ciertos casos pueden resultar preferibles, ilustrando una vía variante hacia los alquilaminometiltricyclo[4,3,1,1^{3,8}]-
25 undecanos y adamantanos sustituidos, mediante alquilación ordinaria con un reactivo alquilador sustituido.

 Las reacciones de 1-(aminometil)adamantano y 3-(aminometil)-tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]-undecano con aldehídos producen los correspondientes aminometiladamantanos y aminometiltricyclo[4,3,1,1^{3,8}]-undecanos de alquilideno, arilideno o heterociclicilideno.
30



302369

Por ejemplo, la reacción de 1-(aminometil)adamantano con formaldehído produce N-(1-adamantilmetil)azometina. La reacción de 3-(aminometil)-tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano con benzaldehído produce 3-(bencilidenoaminometil)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano

5 Las reacciones de 1-(aminometil)adamantano ó 3-(aminometil)-tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano o los correspondientes compuestos 1-(N-alkilaminometilos)con formato butílico dan los compuestos formamidos.

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

- 1-(aminometil)adamantano
- 1-(N-metilaminometil)adamantano
- 1-(N,N-dimetilaminometil)adamantano
- 15 1-(N-etil-N-metilaminometil)adamantano
- 1-(N,N-dietilaminometil)adamantano
- 1-(N-propilaminometil)adamantano
- 1-(N-metil-N-propilaminometil)adamantano
- 1-(N-isopropilaminometil)adamantano
- 20 1-(N-metil-N-isopropilaminometil)adamantano
- 1-(N,N-diisopropilaminometil)adamantano
- 1-(N-sec-butilaminometil)adamantano
- 1-(N-isobutilaminometil)adamantano
- 1-(N-terc-butilaminometil)adamantano
- 25 1-(N-exilaminometil)adamantano
- 1-(N-isoamilaminometil)adamantano
- 1-(N-1-metilpentilaminometil)adamantano
- 1-(N-1,1-dimetilbutilaminometil)adamantano
- 1-(N,N-diexilaminometil)adamantano
- 30 1-(N,N-diisoexilaminometil)adamantano



302369

- 1- \sqrt{N} ,N-di-(1-metilpentil)aminometil/Adamantano
- 1- \sqrt{N} ,N-di-(1,1-dimetilbutil)aminometil/Adamantano
- 1-(N-ciclopropilaminometil)adamantano
- 1-(N,N-di-ciclopropilaminometil)adamantano
- 5 1-(N-ciclobutilaminometil)adamantano
- 1-(N,N-di-ciclobutilaminometil)adamantano
- 1-(N-ciclopropilmetilaminometil)adamantano
- 1-(N-ciclopropilmetil-N-metilaminometil)adamantano
- 1-(N-ciclobutilmetilaminometil)adamantano
- 10 1-(N-metil-N-vinilaminometil)adamantano
- 1-(N-alilaminometil)adamantano
- 1-(N-alil-N-metilaminometil)adamantano
- 1-(N,N-di-alilaminometil)adamantano
- 1- \sqrt{N} -(exen-3-il)aminometil/Adamantano
- 15 1-(N-etinil-N-metilaminometil)adamantano
- 1-(N-propargilaminometil)adamantano
- 1-(N,N-di-propargilaminometil)adamantano
- 1-(N-hidroxi metilaminometil)adamantano
- 1-(N-metoximetilaminometil)adamantano
- 20 1-(N-etoximetilaminometil)adamantano
- 1- \sqrt{N} -(2-metoxietil)aminometil/Adamantano
- 1- \sqrt{N} -(2-hidroxi etil)aminometil/Adamantano
- 1- \sqrt{N} -(2-hidroxi etil)-N-metilaminometil/Adamantano
- 1- \sqrt{N} ,N-di-(2-hidroxi etil)aminometil/Adamantano
- 25 1-(N-aminometilaminometil)adamantano
- 1-(N-aminometil-N-metilaminometil)adamantano
- 1- \sqrt{N} -(metilaminometil)aminometil/Adamantano
- 1- \sqrt{N} -(butilaminometil)aminometil/Adamantano
- 1- \sqrt{N} -(isobutilaminometil)aminometil/Adamantano
- 30 1- \sqrt{N} -(sec-butilaminometil)aminometil/Adamantano



302369

- 1- \overline{N} -(terc-butylaminometil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(dimetilaminometil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(N'-butil-N'-metilaminometil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(dibutilaminometil)aminometil/adamantano
- 5 1- \overline{N} -(diisobutilaminometil)aminometil/adamantano
- 1-N- \overline{di} -(1-metilpentil)aminometil/aminometil adamantano
- 1- \overline{N} -(di-terc-butylaminometil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(6-hidroxiexil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(3-hidroxiexil)aminometil/adamantano
- 10 1- \overline{N} -(6-metoksiexil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(3-metoksiexil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(6-etoksiexil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(3-etoksi-2-metilpentil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(2-aminoetil)aminometil/adamantano
- 15 1- \overline{N} -(2-metilaminoetil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(3-dimetilaminopropil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-metilaminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(6-aminoexil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(1-amino-1-etilbutil)aminometil/adamantano
- 20 1- \overline{N} -(6-metilaminoexil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(4-butylaminoexil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(6-isobutilaminoexil)aminometil/adamantano
- 1-N- $\overline{6}$ -(1-metilpentil)aminoexil/aminometil adamantano
- 1- \overline{N} -(6-terc-butylaminoexil)aminometil/adamantano
- 25 1- $\overline{N,N-di}$ -(2-dietilaminoetil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(6-dimetilaminoexil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(3-dimetilaminoexil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(6-dibutilaminoexil)aminometil/adamantano
- 1- \overline{N} -(6-diisobutilaminoexil)aminometil/adamantano
- 30 1- \overline{N} -(6-di-terc-butylaminoexil)aminometil/adamantano



- 1-(N-cloroaminometil)adamantano
- 1-(N-cloro-N-metilaminometil)adamantano
- 1-(N-cloro-N-exilaminometil)adamantano
- 1-(N-bromoaminometil)adamantano
- 5 1-(N-bromo-N-metilaminometil)adamantano
- 1-(N-bromo-N-exilaminometil)adamantano
- 1-(formamidometil)adamantano
- 1-(N-metilformamidometil)adamantano
- 1-(N-metilformamidometil)adamantano
- 10 1-(N-exilformamidometil)adamantano
- N-(1-adamantilmetil)glicina
- N-(1-adamantilmetil)sarcosina
- N-(1-adamantilmetil)-N-exilglicina
- éster metílico de N-(1-adamantilmetil)sarcosina
- 15 éster metílico de N-(1-adamantilmetil)-N-exilglicina
- éster etílico de N-(1-adamantilmetil)glicina
- éster etílico de N-(1-adamantilmetil)sarcosina
- éster etílico de N-(1-adamantilmetil)N-exilglicina
- 1-(bencilidenoaminometil)adamantano
- 20 1-(etilidenoaminometil)adamantano
- 1-(isocxilidenoaminometil)adamantano
- 1-(naftilidenoaminometil)adamantano
- 1-(furfurilidenoaminometil)adamantano
- N-(1-adamantilmetil)aziridina
- 25 N-(1-adamantilmetil)azetidina
- N-(1-adamantilmetil)pirrolidina
- N-(1-adamantilmetil)piperidina
- N-(1-adamantilmetil)exametilenoimina
- 3-(aminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 30 3-(N-metilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano



12339

- 3-(N,N-dimetilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N-etil-N-metilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N,N-dietilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]unde-
- cano
- 5 3-(N-propilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N-metil-N-propilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N-isopropilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]unde-
- cano
- 3-(N-metil-N-isopropilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 10 3-(N,N-diisopropilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N-sec-butilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]unde-
- cano
- 3-(N-isobutilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undeca-
- no
- 3-(N-terc-butilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]unde-
- cano
- 3-(N-exilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N-isoamilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 15 3-(N-1-metilpentilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N-1,1-dimetilbutilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N,N-diexilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N,N-diisoexilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]unde-
- cano
- 20 3-(N,N-di-(1-metilpentil)aminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N,N-di-(1,1-dimetilbutil)aminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N-ciclopropilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]unde-
- cano
- 3-(N,N-di-ciclopropilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N-ciclobutilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]unde-
- cano
- 3-(N,N-di-ciclobutilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 25 3-(N-ciclopropilmetilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N-ciclopropilmetil-N-metilaminometil)triciclo
- [4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N-ciclobutilmetilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N-metil-N-vinilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano
- 3-(N-alilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 30 3-(N-alil-N-metilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]
- undecano

23 JUL 1964

332532



- 3-(N,N-di-alilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -(exen-3-il)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N-etinil-N-metilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N-propargilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 5 3-(N,N-di-propargilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N-hidroximetilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N-metoximetilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N-etoximetilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -(2-metoxietil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 10 3- \sqrt{N} -(2-hidroxietil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -(2-hidroxietil)-N-metilaminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- $\sqrt{N,N}$ -di(2-hidroxietil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N-aminometilaminometil)tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(N-aminometil-N-metilaminometil)tríciclo[4,3,1,1,3,8]undecano
- 15 3- \sqrt{N} -(metilaminometil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1,3,8]undecano
- 3- \sqrt{N} -(butilaminometil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -(isobutilaminometil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -(sec-butilaminometil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -(terc-butilaminometil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1,3,8]undecano
- 20 3- \sqrt{N} -(dimetilaminometil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -(N'-butil-N'-metilaminometil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -dibutilaminometil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -diisobutilaminometil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-N- \sqrt{di} (1-metilpentil)aminometil]aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 25 3- \sqrt{N} -(di-terc-butilaminometil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -(6-hidroxiexil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -(3-hidroxiexil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -(6-metoxiexil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3- \sqrt{N} -(3-metoxiexil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 30 3- \sqrt{N} -(6-getoxiexil)aminometil]tríciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano

302359

23



- 3- \sqrt{N} -(3-etoxi-2-metilpentil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$
undecano
- 3- \sqrt{N} -(2-aminoetil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3- \sqrt{N} -(2-metilaminoetil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$
undecano
- 3- \sqrt{N} -(3-dimetilaminopropil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$
UNDECANO
- 5 3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-metilaminometil/triciclo/4,
3,1,1 $^3,8^7$ undecano
- 3- \sqrt{N} -(6-aminoexil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3- \sqrt{N} -(1-amino-1-etilbutil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$
undecano
- 3- \sqrt{N} -(6-metilaminoexil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$
undecano
- 3- \sqrt{N} -(4-butilaminoexil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$
undecano
- 10 3- \sqrt{N} -(6-isobutilaminoexil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$
undecano
- 3-N- $\sqrt{6}$ -(1-metilpentil)aminoexil/aminometil triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3- \sqrt{N} -(6-terc-butilaminoexil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3- $\sqrt{N,N}$ -di-(2-dietilaminoetil)aminometil/triciclo-4,3,1,
1 $^3,8^7$ undecano
- 3- \sqrt{N} -(6-dimetilaminoexil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$
undecano
- 15 3- \sqrt{N} -(3-dimetilaminoexil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$
undecano
- 3- \sqrt{N} -(6-dibutilaminoexil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$
undecano
- 3- \sqrt{N} -(6-diisobutilaminoexil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3- \sqrt{N} -(6-di-terc-butilaminoexil)aminometil/triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3-(N-cloroaminometil)triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 20 3-(N-cloro-N-metilaminometil)triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3-(N-cloro-N-exilaminometil)triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3-(N-bromoaminometil)triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3-(N-bromo-N-metilaminometil)triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3-(N-bromo-N-exilaminometil)triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 25 3-(Formamidometil)triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3-(N-metilformamidometil)triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- 3-(N-exilformamidometil)triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecano
- N-(3-triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecilmetil)glicina
- N-(3-triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecilmetil)sarcosina
- 30 N-(3-triciclo $\sqrt{4,3,1,1^3,8^7}$ undecilmetil)-N-exilglicina



302359

23

- éster metílico de N-(3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecilmetil) sarcosina
- éster metílico de N-(3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecilmetil) N-exilglicina
- éster etílico de N-(3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecilmetil) glicina
- éster etílico de N-(3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecilmetil) sarcosina
- 5 éster etílico de N-(3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecilmetil)-N-exilglicina
- 3-(bencilidenoaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(etilidenoaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(isoexilidenoaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 3-(naftilidenoaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- 10 3-(furfurilidenoaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano
- N-(3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecilmetil)aziridina
- N-(3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecilmetil)azetidina
- N-(3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecilmetil)pirrolidina
- N-(3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecilmetil)piperidina
- 15 N-(3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecilmetil)exametilenoimina.

Esta invención se comprenderá de un modo más cabal con referencia a los siguientes Ejemplos ilustrativos, en los que las partes y porcentajes son en peso, salvo indicación en contrario.

20

Ejemplo 1

Se añade lentamente una solución de 6 partes de 1-adamantano carboxamida en 200 partes de tetrahidrofurano a una suspensión bien agitada de 6,15 partes de hidruro de litio y aluminio en 200 partes de éter dietílico seco. Tras el completamiento de la adición, se refluje la mezcla durante una hora y se destila el disolvente. Se somete el residuo a destilación al vapor de agua. El adamantano 1-aminometílico céreo se extracta del destilado al vapor de agua con éter y se seca la solución etérea con hidróxido potásico sólido. Luego se pasa cloruro de hidrógeno seco a la solución etérea para

25

30



precipitar el hidrocloreto de amina. La producción es de 5,25 partes de hidrocloreto de 1-(aminometil)adamantano, que funde a 337-340°C. después de su recristalización a partir de cloroformo-benceno.

5 Análisis calculado para $C_{11}H_{20}NOCl$: C, 9,93; N, 6,96; O, 65,6. Observado : H, 10,06; N, 6,94; O, 65,16.

El 1-aminometil adamantano libre funde a 128,5°C y puede convertirse en un derivado acetilo por tratamiento con anhídrido acético que, tras la recristalización a partir de n-hexano, funde a 123-124°C.

10 Análisis calculado para $C_{13}H_{21}ON$: C, 75,31; H, 10,20; N 6,76
 Observado : C, 75,45; H, 9,97; N,7,08.

Ejemplo 2

Se trata una solución de 17 partes de cloruro de 1-adamantano-ilo en 150 partes de acetona con 15 partes de una solución acuosa al 40% de metilamina a 0°C. Después de una completa adición, se calienta la mezcla suavemente y se diluye con agua. La 1-N-metil adamantano carboxamida cristalina se aísla por filtración, como 11,27 partes de material que funde a 137-138°C. En una síntesis alternativa de este compuesto, se destilan 2 equivalentes de metilamina seca en una solución etérea de cloruro de adamantano-ilo, 1 equivalente, y la resultante solución se evapora hasta su secamiento. Se lava el producto minuciosamente con agua para separar el cloruro metilamónico formado y se seca al vacío para dar una producción del 96% de 1-N-metil adamantano carboxamida. Se añade lentamente a una suspensión de 2,4 partes de hidruro de litio y aluminio en 100 partes de éter una solución de 11 partes de la amina cruda en 100 partes de tetrahidrofurano. Después de completarse la adición, se refluye la

15
20
25
30



302369

mezcla durante una hora, se destila el disolvente y se some-
te a destilación al vapor de agua. El destilado al vapor
de agua es extractado con ciclohexano, se seca la solución
de ciclohexano con hidróxido sódico sólido y se pasa cloruro
5 de hidrógeno seco a la solución. El hidrocloruro de 1-(N-
metilaminometil)adamantano sólido es recristalizado a par-
tir de etanol para dar cristales que funden a 324,5-325⁰C
en un tubo capilar sellado.

10 Análisis calculado para C₁₂H₂₂NCl: N, 6,51
Observado : N, 6,11.

Ejemplo 3

15 Se agita a 0⁰C una solución de 19,85 partes de cloruro
de 1-adamantóilo en 100 partes de éter dietílico seco y se
añade lentamente una solución etérea de 9 partes de dimeti-
lamina. Luego se agita la mezcla a temperatura ambiente du-
rante 30 minutos y se evapora hasta su secamiento. El sólido
20 residual es triturado con agua y extractado con éter. Se
seca la solución etérea sobre sulfato sódico anhidro y se
separa el éter. Esto da 19,5 partes (94,2%) de 1-N,N-dimetil
adamantano carboxamida, que funde a 76-78⁰C. Las 19,5 partes
de amida se disuelven en 100 partes de éter y se añaden len-
tamente a una suspensión bien agitada de 4,5 partes de LiAlH₄
en 300 partes de éter. Después de completarse la adición, se
refluje la reacción durante 1 hora y se separa el disolvente.
25 El residuo es destilado al vapor de agua para dar 1-(N,N-
dimetilaminometil)adamantano en el destilado. Se extracta
el destilado al vapor de agua con ciclohexano, se seca el ex-
tracto con hidróxido sódico y se pasa cloruro de hidrógeno
seco a la solución. La producción de hidrocloruro de 1-(N,
30 N-dimetilaminometil)adamantano es de 17 partes, u 84%. Los



302369

cristales funden a 254° en un tubo capilar sellado después de su cristalización a partir de acetato de etilo-metanol.

Análisis calculado para $C_{14}H_{24}NCl$: C, 68,20; H, 10,51; N, 6,1

Observado: C, 66,94; H, 10,57; N, 5,94

5

Ejemplo 4

Se trata una solución de 19,85 partes de cloruro de 1-adamantoílo con 9 partes de etilamina bajo las condiciones señaladas en el anterior ejemplo, para dar 19,56 partes, 94,5% de 1-N-etil adamantano carboxamida, que funde a $138^{\circ}C$.

10

Se reduce con $LiAlH_4$ una solución en tetrahidrofurano de esta amida, como se describe en el anterior ejemplo. Después de la separación del disolvente orgánico, se refluje el residuo con agua durante 10 minutos para facilitar la filtración, y se filtra. Tanto el filtrado como el sólido son extractados minuciosamente con éter. Se secan los extractos combinados con hidróxido sódico y se pasa cloruro de hidrógeno a la solución. Esto da 19,68 partes (86% de producción global) de hidrocloruro de 1-(N-etilaminometil)adamantano. El punto de fusión, después de su recristalización a partir de metanol, es de $356^{\circ}C$.

15

20

Análisis calculado para $C_{13}H_{24}NCl$: C, 68,2; H, 10,51; N, 6,1

Observado: C, 67,83; H, 10,43; N, 5,97

Ejemplo 5

25

Se reacciona una solución de 19,85 partes de cloruro de 1-adamantoílo en éter con una solución etérea de 12 partes de propilamina mediante el procedimiento del Ejemplo 3, para dar 21,38 partes de 1(N-propil)adamantano carboxamida, que funde a $140-141^{\circ}C$. Se reducen 21 partes de esta amida con $LiAlH_4$ como se muestra en el anterior ejemplo, para dar 19,4 partes

30



302369

de hidrocioruro de 1-(N-propilaminometil)adamantano. Después de su recirstalización a partir de metanol, funde a 342°C.

Análisis calculado para C₁₄H₂₆NCl: C,69,1; H,10,78; N,5,76

Observado: C,68,86; H,10,93; N,5,80

5

Ejemplo 6

Bajo las condiciones del anterior ejemplo, 19,85 partes de cloruro de 1-adamantoílo y 14,67 partes de dietilamina dan 22,8 partes de 1-N,N-dietiladamantano carboxamida, con p.f. de 62-63°C.

10

Esta amida, cuando se reduce con LiAlH₄, da 22,7 partes de hidrocioruro de 1-(N,N-dietilaminometil)adamantano. Este, después de su recirstalización a partir de acetato etílico - metanol, funde a 240-241°C.

Ejemplo 7

15

Se refluje una solución de 5,8 partes de 3-carboxitriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano en 10 partes de cloruro de tionilo, hasta que cesa el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. El haluro ácido crudo así preparado es aislado por destilación del exceso de cloruro de tionilo bajo reducida presión,

20

añadiendo una pequeña cantidad de benceno y separando éste bajo reducida presión. Luego se disuelve el cloruro ácido en 200 partes de éter y se pasa un exceso de metilamina seca a la solución agitada a 0°C. Luego se agita la reacción durante

25

30 minutos y se diluye con agua. Se separan las capas, se lava la capa de éter con agua y se seca sobre cloruro cálcico. La separación del disolvente da 3,7 partes de laminillas blancas, que funden a 133°C, de N-metiltriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecil-3-carboxamida.

30

A una suspensión de 2 partes de LiAlH₄ en 100 partes de éter dietílico, se añade una solución de esta amida en 150

23 JUL



342339

partes de tetrahidrofurano. Después de completarse la adición, se refluje la mezcla durante una hora y se separa el disolvente por destilación. Se añade agua lentamente al residuo seco y se refluje luego la mezcla durante 10 minutos y se filtra. Tanto el filtrado enfriado como la masa sólida del filtro son extractados minuciosamente con éter, se seca la solución etérea con hidróxido sódico y se pasa un exceso de cloruro de hidrógeno seco a la solución. Se aísla el hidrocloreto de amina que precipita por filtración y se recristaliza a partir de acetato de etilo - metanol. Se obtiene una producción de 2,1 partes de 3-(N-metilaminometil)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano ClH, que funde a 338°C.

Ejemplo 8

Se disuelven 5,4 partes del hidrocloreto de amina del Ejemplo 2 en 20 partes de piridina y se añaden 5 partes de anhídrido acético. Se calienta suavemente la mezcla hasta que se obtiene una solución clara, se calienta luego sobre un baño de vapor de agua durante 30 minutos y se diluye con agua fría. El sólido que se forma es aislado por filtración y recristalizado a partir de acetato de etilo a -80°C. Así, se obtiene 1-(N-acetil-N-metilaminometil)adamantano, que funde a 90°C, en una producción del 72% (4,0 partes). Se disuelve éste en éter y se añade a 1 parte de hidruro de litio y aluminio suspendido en éter. Se refluje la mezcla durante 1 hora y se aísla la amina como en el Ejemplo 4. El producto es 2,78 partes de hidrocloreto de 1-(N-etil-N-metilaminometil)adamantano, con p.f. 251-251,5°C.

Ejemplo 9

Se prepara una muestra de 3-carboxamidotriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano convirtiendo el 3-carboxitriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano



307 200

de Stetter, Ber., 92, 1629-1635 (1959), en el cloruro ácido mediante tratamiento con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento del cloruro ácido crudo con amoníaco. La amida funde a 180-181°C después de su recristalización a partir de acetona. La amida, 9,75 partes, se añade en solución con tetrahidrofurano a 3 partes de hidruro de litio y aluminio suspendidas en 100 partes de éter. Se refluje la mezcla durante una hora y se aísla la resultante amina como en el Ejemplo 4. El producto es 6,5 partes de hidrocloreto de 3-(aminometil)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano, p.f. 352-352,5°C.

Ejemplo 10

Se agita a 0°C una solución de 19,85 g (0,10 mol) de cloruro de 1-adamantilo en 100 ml de éter dietílico seco y se añade lentamente una solución etérea de 12,7 g (0,15 mol) de piperidina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evapora hasta su secamiento. Se tritura el sólido residual con agua y se extrae con éter. Se seca la solución etérea sobre sulfato sódico anhidro y se separa el éter para dejar 1-adamantilpiperidina. Se añade lentamente a una suspensión bien agitada de 4,5 g de hidruro de litio y aluminio en 300 ml de éter, una solución de 0,10 mol de 1-adamantilpiperidina en 100 ml de éter. Después de completarse la adición, se refluje la reacción durante 1 hora y se separa el disolvente. Luego se refluje el residuo con 250 ml de agua durante 10 minutos, se enfría, se filtra y tanto el filtrado como los sólidos son extractados minuciosamente con éter. Se secan los extractos combinados con hidróxido potásico y se pasa luego cloruro de hidrógeno a la solución. Se filtra el precipitado y se seca para dar hidrocloreto de N(1-adamantilmetil)piperidina.



302359

Ejemplo 11

Se calienta una mezcla de 3,6 g de virutas de magnesio, un pequeño cristal de yodo, 11 ml de benceno anhidro y 1 ml de etanol absoluto, hasta que se inicia una reacción. Luego se interrumpe el calentamiento y se añade a gotas una mezcla de 24,0 g de malonato dietílico, 7,0 g de etanol absoluto y 30 ml de benceno, a un ritmo que provoque el reflujo de la mezcla de reacción. Después de completarse la adición, se calienta la mezcla a reflujo hasta que se ha disuelto el magnesio. Se separa el exceso de etanol mediante destilación azeotrópica con parte del benceno. A la resultante solución de malonato etoximagnesiódietílico se añade una solución de 19,8 g de cloruro de 1-adamantóilo en 30 ml de benceno anhidro, a gotas, durante un período de 50 minutos. Se refluje la mezcla de reacción durante una hora adicional y se enfría luego en un baño de hielo. A la mezcla fría se añaden 50 g de hielo, seguido de suficiente ácido sulfúrico al 10% para provocar la aparición de dos capas claras. Se separan éstas y se extracta la capa acuosa con dos porciones de 25 ml de benceno. Se combinan los extractos con la capa orgánica, se lavan con 30 ml de agua y se secan con sulfato sódico anhidro. Se separa el benceno mediante concentración al vacío a 40°. Se añade una solución de 64 ml de ácido acético glacial, 39 ml de agua y 7 ml de ácido sulfúrico concentrado al residuo (32 g) y se calienta la mezcla a reflujo durante 7 horas. Luego se enfría y vierte en 350 ml de agua. El sólido que se separa es filtrado y secado, recristalizándose luego a partir de una mezcla de metanol y agua para dar 13,4 g de adamantil-(1) metil cetona cristalina blanca, p.f. 53,5-55°C.

Se calienta sobre un baño de vapor de agua una mezcla de

23 mil



302369

14 g de hidrocloreuro de hidroxilamina, 65 ml de piridina anhidra y 65 ml de etanol anhidro, hasta obtenerse una solución clara. Se añade a ésta 13,4 g de adamantil-(1) metil cetona y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas, enfriándose luego. Se concentra hasta su secamiento en un vacío a 70° y se suspende el residuo en 150 ml de agua, agitándose bien. Se filtran los sólidos y se secan para producir 14,2 g de oxima adamantil-(1) metil cetónica, un compuesto blanco cristalino que funde a 180,5-182°C. Este puede recristalizarse a partir de una mezcla dioxano-agua sin afectar al punto de fusión.

Se añade una cantidad de 8,3 g de oxima adamantil-(1) metil cetónica a una mezcla de 3,3 g de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano anhidro y se agita la mezcla y calienta a reflujo durante 3 horas. Se enfría en un baño de hielo y se destruye el exceso de hidruro de litio y aluminio con una mezcla de agua y tetrahidrofurano. Se añaden varios mililitros de solución de hidróxido sódico al 10% para facilitar la coagulación de los sólidos, que se separan por filtración, se lavan con 50 ml de cloroformo y se desechan. El filtrado, que incluye la solución de tetrahidrofurano y la solución de cloroformo, se satura con cloruro de hidrógeno seco y se concentra luego hasta su secamiento en un vacío a 50°C. Se pone el residuo en un embudo separador y se agita con una mezcla de 100 ml de hidróxido sódico al 10% y 300 ml de éter. Se desecha la capa acuosa y se seca la solución etérea sobre pastillas de hidróxido potásico. Se pasa cloruro de hidrógeno a la solución etérea hasta completarse la precipitación, filtrándose y secándose el resultante hidrocloreuro de amina. Esta sal cruda es disuelta en



3 2369

agua, tratada con un exceso del 50% de solución de hidróxido
sódico y la amina libre se extrae con éter. Se seca el ex-
tracto etéreo sobre pastillas de hidróxido potásico, se
5 decanta y se pasa cloruro de hidrógeno hasta completarse la
precipitación. El precipitado es filtrado y secado, produ-
ciendo 5,6 g de hidrocloreto de alfa-metil-1-adamantano-metil-
amina blanco, con p.f. de 373-375°C (tubo sellado).

Análisis calculado para $C_{12}H_{22}NO$: C, 66, 82; H, 10, 20; N, 6, 49
Observado: C, 66, 52; H, 10, 13; N, 6, 38

10

Ejemplo 12

El empleo de 21,3 g de cloruro de 3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecilo en lugar de los 19,8 g de cloruro de 1-adamantilo del Ejemplo 11 y la repetición del procedimiento de dicho
Ejemplo, produce triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecil-(3) metil cetona,
15 luego oxima triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecil-(3) metil cetónica y,
después de la reducción, hidrocloreto de alfa-metil-3-triciclo
[4,3,1,1^{3,8}]undecanometilamina.

Ejemplo 13

A una solución de 31,5 g de cloruro de 1-adamantilo en
20 500 ml de éter anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno, se
añaden a gotas 150 ml de bromuro metil-magnésico 3M comer-
cial a un ritmo que mantenga un suave reflujo. Se calienta
la mezcla de reacción durante 1 hora después de la adición,
enfriándose luego. Para descomponer el complejo metálico,
25 se añaden 300 ml de cloruro amónico saturado. Se separa la
capa estérea y se extrae la capa acuosa con 100 ml de cloro-
formo. Este extracto es combinado con la capa etérea y se se-
ca la mezcla con sulfato magnésico anhidro y se concentra al
vacío hasta su secamiento, a 35°C. El residuo se destila al
30 vapor de agua hasta que el destilado deja de presentar un



302369

aspecto lechoso, recogién dose aproximadamente 3 litros de destilado. Al enfriar, cristaliza el destilado al vapor de agua. Se filtra y secan los sólidos, produciendo 26,9 g de alfa,alfa-dimetil-1-adamantanometanol, p.f. 77-80°C.

5 Se añade a gotas, con enfriamiento para mantener la temperatura por debajo de 10°C, una cantidad de 35 ml de ácido sulfúrico concentrado a 160 ml de acetonitrilo. Luego se añaden 21 g de alfa,alfa-dimetil-1-adamantanometanol. Se eleva la temperatura a 48°C y se mantiene en este valor durante 45 minutos. Se deja enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción y se vierte luego lentamente en 1000 ml de agua helada. Los sólidos que se separan son filtrados y secados para producir 24,2 g de material crudo. Se toma éste en 500 ml de éter y se burbujea cloruro de hidrógeno seco en la solución etérea hasta que no se produce más precipitación. Los sólidos son filtrados, secados y colocados en un embudo separador que contiene 200 ml de agua y 500 ml de éter. Se agita esto hasta que se disuelven los sólidos y se separa la capa acuosa, que se desecha. Se seca la solución etérea con sulfato sódico anhidro y se concentra hasta su secamiento para dar cristales blancos de N-acetil-alfa,alfa-dimetil-1-adamantanometilamina.

25 Se calienta a 225°C una mezcla de 2,0 g de N-acetil-alfa, alfa-dimetil-1-adamantano metilamina, 10 g de hidróxido potásico y 40 ml de metanol en un tubo sellado durante 18 horas, enfriándose luego. Se añade el contenido del tubo a 100 ml de agua y se extracta la mezcla con dos porciones de 50 ml de éter. Los extractos son combinados, secados con pastillas de hidróxido potásico y se burbujea cloruro de hidrógeno seco hasta completarse la precipitación. Se filtra el precipitado

302369



y se seca, para dar 1,8 g de sal cruda. Se disuelve ésta en 80 ml de agua y se trata con un exceso de hidróxido sódico al 50%. Precipita la amina y se filtra y seca, p.f. 103-105°C. Se toma ésta en éter y se precipita con cloruro de hidrógeno. El hidrocioruro es filtrado y secado. El punto de fusión del hidrocioruro de alfa,alfa-dimetil-1-adamantanometilamina es de 340-345°C (tubo sellado).

Análisis calc. para $C_{15}H_{24}NCl$: C, 67,98; H, 10,45; N, 6,10
Observado: C, 67,75; H, 10,35; N, 6,17

5

Ejemplo 14

El empleo de 33,7 g de cloruro de 3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecoílo en lugar de los 31,5 g de cloruro de 1-adamantoílo del Ejemplo 13 y la repetición del procedimiento de dicho ejemplo, produce alfa,alfa-dimetil-3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanometanol, luego N-acetil-alfa,alfa-dimetil-3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanometilamina y, después de la hidrólisis, hidrocioruro de alfa,alfa-dimetil-3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano metilamina.

10

Ejemplo 15

A una mezcla de 1,5 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de dietileno glicol anhidro, éter dimetílico, se añaden 4,1 g de N-acetil-alfa,alfa-dimetil-1-adamantanometilamina, preparada en el Ejemplo 13. Se agita la mezcla de reacción y se calienta a reflujo durante 3 horas, enfriándose luego en un baño de hielo. Se descompone el exceso de hidruro de litio y aluminio mediante adición de éter dimetílico de dietileno glicol. Se añaden varios mililitros de hidróxido sódico al 10% para coagular el precipitado, que es filtrado luego y lavado con 50 ml de éter. Se trata el filtrado con cloruro de hidrógeno seco hasta que no se forma más precipitado. Se filtra éste, se disuelve en 100 ml de agua y se añade un exceso de hidróxido sódico al 50%. Se extracta la mezcla con tres por-

20

25

30



392359

ciones de 30 ml de éter y se combinan los extractos etéreos, se secan con pastillas de hidróxido potásico y se tratan con cloruro de hidrógeno hasta completarse la precipitación. Este precipitado es filtrado y secado para producir 3,2 g de

5 hidrocioruro de N-etil-alfa,alfa-dimetil-1-adamantanometilamina, p.f. 276-279°C (tubo sellado).

Análisis calc. para $C_{15}H_{28}NCl$: C, 69,91%; H, 10,87; N, 5,44

Observado: C, 69,33; H, 11,00; N, 5,67

Ejemplo 16

10 El empleo de 4,5 g de N-acetil-alfa,alfa-dimetil-3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanometilamina, preparada en el Ejemplo 14, en lugar de los 4,1 g de N-acetil-alfa,alfa-dimetil-1-adamantanometilamina, y la repetición del procedimiento del Ejemplo 15, produce hidrocioruro de N-etil-alfa,alfa-dimetil-3-tri-

15 ciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecanometilamina.

Ejemplo 17

Se prepara una solución de cadmio dietílico en benceno añadiendo 19,6 g de cloruro de cadmio anhidro en polvo durante un período de 5 minutos a 0,2 mol de bromuro etil magnésico

20 en 100 ml de éter anhidro a la temperatura del baño de hielo. Se calienta la mezcla a reflujo con vigorosa agitación durante 30 minutos. Luego se separa el éter por destilación sobre un baño de vapor de agua y se añaden 65 ml de benceno al residuo pastoso, pardo, casi seco. Se continua la destilación hasta

25 que la temperatura del vapor del destilado alcanza 61°C. Se agregan 100 ml más de benceno a la solución de cadmio dietílico y se calienta de nuevo ésta a reflujo. Se interrumpe el calentamiento, se inicia una vigorosa agitación y se añade una solución de 19,8 g de cloruro de 1-adamantóilo tan rápidamente como lo permite la reacción exotérmica. Se continúa el

30

302339



reflujo y la agitación durante 45 minutos más. Se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añaden 200 g de agua y hielo, seguido de 150 ml de ácido sulfúrico al 20%. Se separa la capa bencénica y se extracta la capa acuosa con 75 ml de benceno. Se combinan las soluciones bencénicas, se secan con carbonato sódico anhidro y se separa el benceno mediante concentración al vacío a 50° para producir un residuo líquido. Este cristaliza al enfriarse, dando 21,6 g de adamantil-(1) etil cetona, p.f. 30,5-32,5°.

10 Se calienta a reflujo durante 2 horas, una mezcla de 75 ml de etanol anhidro, 75 ml de piridina anhidra, 16 g de hidrocioruro de hidroxilamina y 16,0 g de adamantil-(1) etil cetona, concentrándose luego al vacío hasta su semisecamiento, a 80°C. Se añade una cantidad de 200 ml de agua y se concentra de nuevo la mezcla hasta su semisecamiento. Se suspende el residuo en 300 ml de agua y se filtran los sólidos. El punto de fusión de este material crudo es de 175-177°C. La 15 recristalización a partir de una mezcla de dioxano y acetoni-trilo da 10,3 g de oxima adamantil-(1) etil cetónica cristalina blanca, p.f. 177-179°C.

20 Se añade una cantidad de 7,7 g de oxima adamantil-(1) etil cetona a una mezcla de 3,0 g de hidruro de litio y aluminio y 150 ml de éter dimetílico de dietileno glicol anhidro y se agita la mezcla y calienta a reflujo durante tres horas. 25 Se enfría a 10°C con un baño de hielo y se destruye el exceso de hidruro de litio y aluminio con éter dimetílico de dietileno glicol húmedo. Se añaden 5 ml de hidróxido sódico al 10% para coagular los sólidos, que son luego filtrados, lavados con 50 ml de éter y desechados. Se satura el filtrado 30 con cloruro de hidrógeno seco y se concentra al vacío hasta



302369

completarse la precipitación. El filtrado concentrado se enfría y los sólidos son filtrados, lavados con éter y secados. Se disuelve la sal secada en 150 ml de agua y se trata la solución con un exceso de hidróxido sódico al 50% y se extrae
 5 ta con dos porciones de 50 ml de éter. Los extractos etéreos son combinados, secados con pastillas de hidróxido potásico y tratados con cloruro de hidrógeno seco hasta completarse la precipitación. El precipitado es filtrado y secado para
 10 dar 5,2 g de hidrocioruro de alfa-etil-1-adamantanometilamina blanco cristalino, p.f. 278-282°C (tubo sellado).

Análisis calc. para $C_{13}H_{24}NO$: C, 67,99; H, 10,45; N, 6,10
 Observado: C, 68,55; H, 10,48; N, 6,14

Ejemplo 18

El empleo de 21,3 g de cloruro de 3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}undecoílo en lugar de los 19,8 g de cloruro de 1-adamantoílo del Ejemplo 17, y la repetición del procedimiento de dicho ejemplo, produce triciclo[4,3,1,1^{3,8}undecil-(3) etil cetona, luego oxima triciclo[4,3,1,1^{3,8}undecil-(3) etil cetónica y, después de la reducción, hidrocioruro de alfa-etil-3-triciclo
 15 [4,3,1,1^{3,8}undecanometilamina.
 20

Ejemplo 19

El uso de 0,10 mol de cloruro de 3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}undecoílo (véase Ejemplo 7) y 0,15 mol de N-(3-metoxipropil)-metil amina en lugar del cloruro de 1-adamantoílo y piperidina en el procedimiento del Ejemplo 10, da hidrocioruro de 3-N-(3-metoxipropil)-N-metilaminometil[7]triciclo[4,3,1,1^{3,8}undecano.
 25

Ejemplo 20

El empleo de 0,15 mol de alilamina en lugar del 0,15 mol de piperidina en el Ejemplo 10, da hidrocioruro de 1-(N-alilaminometil)adamantano.
 30



302309

Ejemplo 21

5 El uso de 0,10 mol de cloruro de 3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecoflo (véase Ejemplo 7) y 0,15 mol de dialilamina en lugar del cloruro de 1-adamantoflo y piperidina en el procedimiento del Ejemplo 10, da hidrocioruro de 3-(N,N-alilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

Ejemplo 22

10 El empleo de 0,15 mol de propargilamina en lugar del 0,15 mol de piperidina en el Ejemplo 10, da hidrocioruro de 1-(N-propargilaminometil)adamantano.

Ejemplo 23

15 El empleo de 0,15 mol de ciclopropilmetilamina en lugar del 0,15 mol de piperidina en el Ejemplo 10, da hidrocioruro de 1-(N-ciclopropilmetilaminometil)adamantano.

Ejemplo 24

20 El uso de 0,10 mol de cloruro de 3-triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecoflo (véase Ejemplo 7) y 0,15 mol de ciclobutilamina en lugar del cloruro de 1-adamantoflo y piperidina en el procedimiento del Ejemplo 10, da hidrocioruro de 3-(N-ciclobutilaminometil)triciclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

Ejemplo 25

25 Se carga un matraz de 10 ml con agitación magnética y condensador de reflujo, con 0,050 mol de 1-(aminometil)adamantano, 6,13 g (0,050 mol) de cloroacetato de etilo, 5,00 g (0,060 mol) de bicarbonato sódico y 20 ml de metanol. Se filtra el material insoluble y se evapora el filtrado hasta su secamiento. Se disuelve el residuo en 60 ml de ácido clorhídrico 1N y se agregan 10 ml de ácido perclórico al 70%. La sal perclorato precipitada es filtrada, lavada con agua fría y secada. Se regenera la base li-

30

29 JUN 1959



302369

bre con hidróxido sódico al 10% y se destila para separar el material inicial inalterado. La fracción de superior ebullición es N-(1-adamantilmetil)glicina, éster etílico.

Ejemplo 26

5 Se carga un matraz de 100 ml, equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, con 0,050 mol de 1-(N-metilaminometil)adamantano (véase Ejemplo 2), 0,050 mol de cloruro de 2-dietilaminoetilo recién preparado (a partir del cloruro hidrocioruro de 2-dietilaminoetilo, 10 por neutralización y extracción con éter), 5,0 g (0,060 mol) de bicarbonato sódico y 20 ml de metanol. Se fluye la mezcla durante toda la noche y se vierte luego en 50 ml de agua fría. Se extrae la mezcla con éter, se seca el extracto etéreo con sulfato magnésico anhidro y se concentra al vacío, para dar 1- \sqrt{N} -2-dietilaminoetil)-N-metilaminometil/adamantano. 15

Ejemplo 27

Se carga un matraz, equipado con separador de agua Dean-Stark, con 0,10 mol de 3-(aminometil)tríciclo $\sqrt{4}$, 3,1,1^{3,8}undecano (véase Ejemplo 9), 15,4 g (0,10 mol) de benzaldehído recién destilado y 50 ml de tolueno. Se deja refluir la solución durante 45 horas. Se evapora el tolueno y se recristaliza el residuo para dar N-(3-tríciclo $\sqrt{4}$, 3,1 3,8/undecilmetil)benzaldimina. 20

Ejemplo 28

25 Se carga en un autoclave de acero inoxidable de 400 ml una solución de 0,5 mol de 1-(aminometil)adamantano en 120 ml de tetrahidrofurano y 30 ml de agua, y se inyectan 5,0 g (0,11 mol) de óxido etilénico. Se calienta el autoclave a 70°C durante 24 horas, al cabo de cuyo tiempo se en- 30

302369



fría y se ventila cuidadosamente. Se separa el disolvente a presión reducida y se extracta el residuo con éter. Se seca el extracto etéreo con carbonato potásico anhidro. Se separa disolvente a presión reducida y se somete el residuo a sublimación a 100°C/20 mm a fin de separar 1-(aminometil)adamantano sin reaccionar. Se destila el residuo de la sublimación al vacío, para producir 1-~~N~~-N-(2-hidroxiethyl)aminometil/adamantano

Ejemplo 29

10 Se deja reposar durante 48 horas a temperatura ambiente una solución de 0,10 mol de 1-(aminometil)adamantano en 75 ml de ácido fórmico al 98%. Se separa el ácido fórmico por concentración al vacío, para dejar el residuo, 1-(formamidometil)adamantano.

15 Como variante, se prepara este compuesto refluendo 0,05 mol de 1-(aminometil)adamantano durante 19 horas en 25 ml de formato butílico. Se separa el exceso de formato butílico mediante concentración al vacío, dejando un residuo de 1-(formamidometil)adamantano.

20 Ejemplo 30

Se coloca en un matraz de 500 ml, equipado con agitador mecánico y termómetro, una suspensión de 0,1 mol de 3-(aminometil)tricyclo[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% ("Chlorox" comercial) a un ritmo tal que la temperatura no pase de 10°C.

Después de completarse la adición, se retira el baño de hielo y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se extracta luego con tres porciones de 50 ml de éter. Los ex-



302520

23

JUL

1984

tractos etéreos combinados son secados sobre cloruro cálcico. Se filtra la solución y se separa el disolvente al vacío, para producir 3-(N-cloroaminometil)tricyclo[4,3,1,1^{3,8}]undecano.

5

Ejemplo 31

Se concentra al vacío a 60°C una mezcla de 0,10 mol de 1-(aminometil)adamantano y 9,87 g (0,10 mol) de ácido clorhídrico al 38% en 100 ml de agua. La resultante sal, hidrocloreuro de 1-(aminometil)adamantano, se seca al vacío a 60°C.

10

Ejemplos 32 a 40

Se repite el Ejemplo 18, empleando los reactivos seguidamente indicados en lugar de los del citado ejemplo, para obtener el producto que se indica:

15

<u>Ejemplo num.</u>	<u>Producto del Ejemplo</u>	<u>Acido</u>	<u>Producto</u>	
32	1 (base libre)	ácido fosfórico 85% (,0,10 mol)	fosfato 1-(aminometil)adamantano	
20	33	2 (base libre) (0,10 mol)	ácido sulfúrico (0,050 mol)	sulfato 1-(N-metilaminometil)adamantano
	34	3 (base libre) (0,10 mol)	ácido tartárico (0,10 mol)	bitartrato 1-(N,N-dimetilaminometil)adamantano
25	35	4 (Base libre) (0,10 mol)	ácido tartárico (0,050 mol)	tartrato 1-(N-etilaminometil)adamantano
	36	5 (base libre) (0,10 mol)	ácido maleico (0,10 mol)	maleato 1-(N-propilaminometil)adamantano
30	37	6 (base libre) (0,10 mol)	ácido acético (0,10 mol)	acetato 1-(N,N-dietilaminometil)adamantano



302309

(Continuación)

Ejemplo num.	Producto del Ejemplo	Acido	Producto
5	38 7 (0,10 mol)	ácido succínico (0,050 mol)	succinato 3-(N-metilaminometil)triciclo- [4,3,1,1 ^{3,8}]undecano
	39 8 (0,10 mol)	ácido mandélico (0,10 mol)	mandelato 1-(N-etil-N-metilaminometil)-adamantano
10	40 9 (0,10 mol)	ácido láctico (0,10 mol)	lactato 3-(aminometil)triciclo[4,3,1,1 3,8]undecano

Ejemplo 41

15 A una solución de 0,10 mol de ácido pamoico, sal disódica [sal disódica del ácido 4,4'-metileno-bis(3-hidroxi-2-naftoico)] en 500 ml de agua, se añade una solución de 0,20 mol de hidrocloreuro de 1-(aminometil)adamantano en 100 ml de agua. El resultante precipitado es filtrado, lavado bien con agua y secado al vacío, para dar pamoato de 1-(aminometil) adamantano.

20

Ejemplo 42

Se pasa dióxido de carbono a una solución de 0,10 mol de 1-(aminometil)adamantano en 100 ml de éter etílico, hasta completarse la precipitación. Se filtra el precipitado y se seca al vacío, para dar bicarbonato de 1-(aminometil)adamantano.

25

Los anteriores Ejemplos pueden repetirse sustituyendo con cantidades equivalentes de adecuados materiales iniciales para obtener otros compuestos de esta invención, incluyendo los anteriormente enumerados.

30

302369

29 J



Los compuestos de esta invención pueden administrarse en el tratamiento antiviral según la invención por cualquiera medio que efectúe un contacto del compuesto ingrediente activo con el punto de la infección por virus en el organismo. Se comprenderá que éste incluye al punto antes de producirse la infección y después de ella. Por ejemplo, la administración puede ser parentérica, es decir subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal, Alternativa o concurrentemente, la administración puede efectuarse por vía oral.

La dosis administrada dependerá del virus que se trate, la edad, salud y peso del paciente, el grado de la infección, tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, frecuencia del tratamiento y naturaleza del efecto deseado. Generalmente, una dosis diaria de compuesto ingrediente activo será de 1 a 50 mg aproximadamente por kg de peso del cuerpo, si bien pueden emplearse proporciones inferiores, tales como de 0,5 mg por kg, o superiores. Ordinariamente, de 1 a 20, y preferiblemente de 1 a 10 mg por kg por día, en una o más aplicaciones por día, es eficaz para obtener el resultado deseado.

El ingrediente activo de esta invención puede emplearse en composiciones útiles de acuerdo con aquella, en formas de dosificación tales como tabletas, cápsulas, paquetes de polvo o soluciones o suspensiones líquidas 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 una proporción del 0,5% en peso por lo menos, basado en el peso total



302369²³ 51

de la composición, y no superior al 90% en peso.

Además del ingrediente activo de esta invención, la composición antiviral contendrá un vehículo farmacéutico atóxico sólido o líquido para el ingrediente activo.

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

El vehículo farmacéutico puede ser, como anteriormente se indica, un líquido estéril tal como agua y aceites,
20 incluyendo los de petróleo o de origen animal, vegetal y sintético, Por ejemplo aceite de cacahuete, de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. En general, el agua, salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas afines y glicoles tales como propileno glicol o glicoles
25 polietilénicos, son preferidos vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Las soluciones inyectables estériles, tales como la salina, contendrán ordinariamente del 0,5 al 25%, y preferiblemente del 1 al 10% aproximadamente en peso, del ingrediente activo.

30 Como se indica anteriormente, la administración oral



302369

5 puede efectuarse en una adecuada suspensión o jarabe, en el que el ingrediente activo constituirá ordinariamente del 0,5 al 10%, y preferiblemente del 2 al 5% aproximadamente en peso. El vehículo farmacéutico en tal composición puede ser un vehículo acuoso, tal como agua aromática, un jarabe o un mucilago farmacéutico.

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

10 Además de las ilustraciones ejemplificativas antes expuestas, los siguientes Ejemplos explicarán adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 43

15 Se prepara un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas ordinarias de gelatina dura de dos piezas, con un peso aproximado de 50 mg cada una, con 50 mg de hidrocloreuro de (polvo) 1-(aminometil)adamantano, 125 mg de lactosa y 1 mg de "Cab-o-sil".

Ejemplo 44

20 Se repite el Ejemplo 43, con la excepción de emplearse cápsulas de gelatina blanda y disolverse primero el 1-(aminometil)adamantano en polvo en aceite mineral.

Ejemplo 45

25 Se repite el Ejemplo 43, con la excepción de que la unidad de dosificación consiste en 50 mg de ingrediente activo, 5 mg de gelatina, 1,5 mg de estearato magnésico y 100 mg de lactosa, mezclado y constituido en una tableta mediante una máquina convencional de formación de las mismas. También pueden emplearse píldoras o tabletas de lenta liberación, aplicando los adecuados revestimientos. Puede aplicarse un reves-

30

302369



timiento azucarado para incrementar el sabor agradable.

Ejemplo 46

5 Se prepara una composición parentérica adecuada para su administración por inyección, agitando un 5% en peso del ingrediente activo del Ejemplo 43 en salina acuosa estéril al 0,9%.

10 De esta manera puede prepararse fácilmente una gran variedad de composiciones de acuerdo con esta invención, con sustitución por otros compuestos de la invención, incluyendo específicamente, pero sin limitarse a ellos, los compuestos de esta invención que se han citado específicamente antes. Los compuestos se emplearán en las proporciones indicadas de acuerdo con procedimientos bien conocidos y descritos en el texto de Martin y Cook antes citado.

15 Los compuestos incluidos en el ámbito de las fórmulas (1) y (2) de la invención son agentes antiviral en animales domésticos y ganado. Como ilustración, los compuestos incluidos en el ámbito de las fórmulas (1) y (2) son eficaces contra la influencia del cerdo, constituyendo por consiguiente una versión de la invención el control de esta infección mediante incorporación de un compuesto ingrediente activo en la dieta del animal afectado. Para la mayoría de los fines, se empleará una proporción de compuesto activo para proporcionar del 0,0001 al 0,1% en peso de los compuestos activos, basado en el peso total de la toma de alimento. Preferiblemente, se empleará del 0,001 al 0,02% en peso.

25 De igual modo, la invención proporciona nuevas y útiles composiciones que comprenden por lo menos un compuesto ingrediente activo incluido en el ámbito de esta invención, en mezcla con un alimento para animal. Pueden encontrarse des-

5

10

15

20

25

30

302369

23



cripciones de adecuados alimentos en el libro "Feeds and
Feeding", de Frank B. Morrison, publicado por Morrison
Publishing Company, de Ithaca (Nueva York), 1948, 21 Edición.
La selección de la particular alimentación entra en el cono-
5 cimiento del arte y dependerá naturalmente del animal, la
economía, materiales naturales disponibles, circunstancias
que concurren y naturaleza del efecto deseado, como fácilmen-
te se comprenderá

Una composición particularmente importante de acuer-
10 do con este aspecto de la invención, es un concentrado, ade-
cuado para su 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 ordinaria-
mente del 0,5 al 95% aproximadamente, en peso, del compuesto
15 ingrediente activo, junto con un sólido finamente dividido,
preferiblemente harinas, tales como trigo, maíz, soja y semi-
lla de algodón. Dependiendo del animal recipiente, el coad-
yuvante sólido puede ser cereal, carbón vegetal, tierra de
batán, caparazón de ostra, etc., molidos. Pueden emplearse
20 atapulgita y bentonita finamente divididas, actuando estos
últimos materiales también como agentes dispersantes sólidos.

Las composiciones alimenticias, así como los con-
centrados que se acaban de describir, pueden contener adicio-
nalmente otros componentes de concentrados alimentos o ali-
25 mentos para animales, como fácilmente se comprenderá. Otros
aditivos particularmente importantes incluyen proteínas, hi-
dratos de carbono, grasas, vitaminas, minerales, antibióticos,
etc.

La presente descripción no deberá considerarse como
30 recomendación del uso de la invención expuesta en modo alguno

302369 16 DIC



sin una plena conformidad con las leyes estadounidenses sobre alimentos y drogas y otras leyes diversas y regulaciones oficiales que puedan ser aplicables.

5 Esta solicitud es una continuación en parte de mi solicitud copendiente No. 297.233, depositada el 24 de julio de 1963.

10 Los anteriores Ejemplos y otros similares pueden llevarse a cabo de acuerdo con las enseñanzas de esta invención, como fácilmente comprenderán los expertos en el arte, mediante utilización de otros componentes y proporciones en lugar de los especificados. Así, la anterior descripción detallada se ha ofrecido para claridad de comprensión solamente, no debiéndose colegir innecesarias limitaciones de la misma.

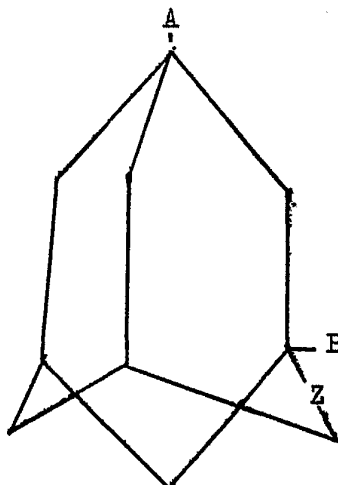
15 En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita y reivindica consiste en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de compuestos tricíclicos de la siguiente fórmula

20

25



30

en la que Z es un enlace $\begin{array}{c} | \\ -C-C \\ | \\ Y \end{array}$ directo; A es $\begin{array}{c} X \\ | \\ -C-R \\ | \\ Y \end{array}$ y B es H;
ó Z es CH₂-; A es H y B es $\begin{array}{c} X \\ | \\ -C-R \\ | \\ X \end{array}$



302369

y en la que los sustitutivos R, X e Y de la anterior fórmula son:

X e Y pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno, metilo o etilo;

5 y R es

-N (CH₂)_n, donde n es 2, 3, 4, 5 ó 6

-NR₁R₂; ó

-N=CHR₃,

10 donde R₁ es hidrógeno: alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo mono-sustituido de 1 a 6 átomos de carbono, donde el sustitutivo es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, -NH₂, -NHR₄ ó -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ pueden ser iguales o diferentes y cada uno de ellos es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; alquino de 2 a 6 átomos de carbono; ciclopropilo; 15 ciclobutilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo;

R₂ es R₁; cloro; bromo; formilo; -CH₂COOH; -CH₂COOCH₃ ó -CH₂COOC₂H₅, a condición de que cuando R₁ sea alqueno o alquino que tenga el enlace insaturado en la posición 1, 20 R₂ sea alquilo o alquilo mono-sustituido, como anteriormente se define; y

R₃ es alifático; alifático mono-sustituido, donde el sustitutivo es aromático o heterocíclico; aromático; o heterocíclico conteniendo no más de 12 átomos de carbono, 25 cuyo método comprende la reducción de las correspondientes amidas de ácido carboxílico, o la reducción de las correspondientes oximas alquil-cetónicas, o la reacción de los correspondientes metanoles sustituidos de acuerdo con la reacción de Ritter con siguiente hidrolisis, o mediante reacción de 30 una correspondiente amina con óxido etilénico, o mediante al-



quilación de las correspondientes aminas con adecuados haluros aminoalquílicos, o mediante reacción de las correspondientes aminas con halo-hidrinias etilénicas, o mediante reacción de las correspondientes aminas con aldehidos.

5

2. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita: "METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria, que consta de cuarenta y cuatro páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 23 de Julio de 1964

ALFONSO UNGRIA

P.P.
[Handwritten signature]

15

20

25

30