



311250

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA TRICICLO-  
ALCANAMINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., dcmi-  
viliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la  
preparación de una nueva tricicloalcanamida, que es la  
triciclo/4.3.1.1<sup>3.8</sup>]-undecan-3-amina, a esta propia amina,  
utilizable como producto intermedio, y a sus sales con ácidos  
5. inorgánicos y orgánicos.

El procedimiento de este invento se caracteriza por  
tratarse la amida del ácido triciclo/4.3.1.1<sup>3.8</sup>]-undecan-3-  
carboxílico, preparable de manera ya de sí conocida, con un  
hipobromito o hipoclorito de metal alcalino o de metal alcal-  
10. linotérreo, en medio acuoso o acuosoorgánico; por calentarse

311250



5. con ácido mineral acuoso o acuosoorgánico el isocianato de triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undec-3-ilo que entonces se origina; y, si se quiere, por transformarse la triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undecan-3-amina obtenida en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

10. Sorprendente, y decisivo para el buen resultado de esta sucesión reaccional, es el hecho de que el isocianato, de por sí lento para reaccionar, se deja hidrolizar por medio de ácidos minerales acuosos, sin que se presente estrechamiento del anillo, es decir, formación del 1-aminometiladamantano.

15. La primera etapa reaccional da, por ejemplo, excelentes rendimientos cuando se emplea un pequeño exceso de hipobromito sódico en agua. Los componentes de la reacción se ponen en contacto, por ejemplo, alrededor de 0% a 10% y la mezcla reaccional se calienta brevemente a unos 60-100° para completar la reacción. Un pequeño exceso de alcali puede dar motivo a la formación de productos secundarios, como por ejemplo la urea N,N'-disustituida correspondiente.

20. Igualmente bien se realiza la segunda etapa de la reacción, que se lleva a cabo, por ejemplo, mediante ebullición del producto intermedio con ácido clorhídrico diluido, al que para acelerar la reacción, puede agregarse un disolvente orgánico inerte, miscible con el agua, como por ejemplo el dioxano o el tetrahydrofurano.

25. La amida de ácido triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undecan-3-carboxílico que sirve de material de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente, ya conocido, por ejemplo



311250

mediante calentamiento con cloruro de tionilo y reacción con amoníaco del cloruro de ácido originado.

5. Con los ácidos inorgánicos y los ácidos orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético y el ácido mandélico,
10. la nueva triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undecan-3-amina forma sales de las que una parte son fácilmente solubles en agua. La triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undecan-3-amina preparables según este invento es un producto intermediario valioso y aprovechable
15. en muchos aspectos, por ejemplo en la síntesis de medicamentos. Por ejemplo, se la puede hacer reaccionar con isocianatos de arilsulfonilo, como por ejemplo el isocianato de p-tolilsulfonilo o el isocianato de p-cloro-fenilsulfonilo, o bien con derivados funcionales reactivos de ácidos arilsulfonil-
20. carbamínicos, para formar N-arilsulfonil-N'-(triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undec-3-il)-ureas, como la N-(p-tolilsulfonil)- o respectivamente la N-(p-cloro-fenilsulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undec-3-il)-urea de excelente actividad hipoglucemiante. Pero la triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undecan-3-amina y sus sales con ácidos
25. inorgánicos y orgánicos poseen también por sí mismas valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antiviral. Las sales atóxicas farmacéuticamente aceptables de la nueva amina, como por ejemplo el clorhidrato, pueden, verbigracia, administrarse por vía oral en las formas usuales de dosificación
30. unitaria, como pastillas, grageas y cápsulas de gelatina, o por



vía parenteral, en forma de soluciones acuosas, para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades por virus, como por ejemplo la gripe y la rubeola.

El ejemplo que sigue explica la realización de la serie reaccional según este invento; pero no constituye en absoluto la única modalidad de realización de ella. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

10. a) Se calientan en reflujo durante 45 minutos 58,0 g (0,3 moles) de ácido triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undecan-3-carboxílico en 350 cc de cloruro de tionilo recién destilado. El residuo que se obtiene destilando el exceso de reactivo se trata con 500 cc de benceno absoluto, se evapora la solución hasta sequedad y por último se disuelve el residuo en 200 cc
15. de tetrahidrofurano absoluto. La solución obtenida de cloruro de ácido bruto se instila en 500cc de una solución acuosa y saturada de amoníaco, a 0°C con lo que se precipita la amida. Después de diluir con 1000 cc de agua, se separa por filtración, se lava el filtrado por tres veces con 200 cc de agua fría cada
20. vez y se le recoge en cloruro de metileno. Se seca esta solución sobre sulfato de magnesio, se la evapora y se recristaliza el residuo en ciclohexano/benceno, con lo cual se obtienen 50,0 g (86% de la teoría) de amida de ácido triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undecan-3-carboxílico, de punto de fusión 166-168°.
25. b) 50,0 g (0,26 moles) de la amida obtenida según a) se agregan, a 5°, a una mezcla de 62 g de hidróxido sódico, 520 cc de agua destilada y 49,5 g (0,31 moles) de bromo, con lo

311250



- cual la temperatura sube hasta 10°. Se agita la emulsión, lechosa y de color amarillo, primeramente 10 minutos a 5° y luego 1 hora a 80°. Después del enfriamiento, se vierte la mezcla reaccional en 500 cc de agua fría, se separa por filtración el precipitado amarillo, se le lava por 3 veces con 100 cc de agua fría cada vez y por último se le disuelve en 500 cc de cloruro de metileno. La solución así obtenida se lava con 200 cc de ácido clorhídrico 2-n y con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. Se obtienen 48 g (96% de la teoría) de isocianato de triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undec-3-ilo, de punto de fusión 140-143°, que puede emplearse directamente para las operaciones ulteriores. Después de recristalización en etanol, la substancia funde a 144-146°.
- 5.
- 10.
15. c) 29,0 g (0,152 moles) del isocianato obtenido según b) se calientan en reflujo durante 3 horas en 400 cc de ácido clorhídrico 2-n y 200 cc de dioxano. Luego se separa por destilación el dioxano, se lava primeramente con éter la fase ácidoacuosa que queda, para eliminar las partes neutras, y luego, bajo 500 cc de éter fresco, se alcaliniza con lejía de sosa cáustica concentrada, y se extrae por dos veces con 500 cc de éter cada vez. Se combinan los extractos etéreos de la parte alcalina, se secan con sulfato sódico y se concentran. El residuo, sublimado a 0,01 Torr y 110°, proporciona 20,0 g (80 %) de la teoría) de triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undecan-3-amina, de punto de fusión 191-193° y pK (en metoxietanol) 9,55.
- 20.
25. d) La extracción de las partes neutras por medio de éter puede substituirse por una filtración, si la hidrólisis del isocianato se efectúa, por ejemplo de la manera siguiente:



- Se calientan en reflujo durante 3 horas 56 g de isocianato bruto en 500 cc de ácido clorhídrico 2-n y 300 cc de dioxano, se clarifica con un poco de carbón animal e Hyflo, se filtra y se evapora la solución en vacío casi hasta sequedad.
5. Después de añadir agua suficiente (alrededor de 300 cc) para poner en solución el clorhidrato de amina, se filtra para separar alrededor de 4,0 g (6 %) respecto a la amida de partida), de 1,3-bis-triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undec-3-il-urea (de punto de fusión 260°) y vestigios de isocianato. Se alcaliniza el filtrado con lejía de sosa cáustica concentrada, bajo 600 cc de éter, y se extrae por dos veces con 600 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos combinados se secan sobre carbonato potásico y se concentran. Por sublimación del residuo bajo 0,1 Torr de 100° a 10°, se obtienen 36,6 g (75% de la teoría respecto al isocianato bruto; 72% de la teoría respecto a la amida de partida) de triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undecan-3-amina, de punto de fusión 191-193°.
- 10.
- 15.

= . =

#### N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas números 3980/64 del 26 de Marzo de 1964 y 5024/64 del 17 de abril de 1964, existiendo en ambas unidad de invención:

1. Procedimiento para la preparación de una nueva tricicloalcanamina, caracterizado por tratarse la amida del
- 20.



311250

5. ácido triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undecan-3-carboxílico con un hipobromito o hipoclorito de metal alcalino o de metal alcalinotérrico, en medio acuoso o acuosoorgánico; por calentarse con ácido mineral acuoso o acuosoorgánico el isocianato de triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undec-3-ilo que entonces se origina; y por transformarse la triciclo[4.3.1.1<sup>3.8</sup>]undecan-3-amina obtenida, si se desea, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de una nueva tricicloalcanamina.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 7 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 25 de Marzo de 1965

p.a. JAIME ISERN

p. p.