

313335

24 JUN 1965

P - 29.074

PHN 269



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 24 de Mayo de 1965, con el n.º. 313.335

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS' GLÓBELAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda por:

"UN METODO DE PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS DE
GLIOXALILO"

La invención se refiere a nuevos adamantil-1-glioxales de fórmula 1 (ver hojas de fórmulas) y sus derivados funcionales. En dicha fórmula R_1 es un átomo de hidrógeno o un segundo substituyente en el grupo adamantilo y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Como derivados de la función glioxalilo pueden mencionarse hidratos y alcoholatos, por ejemplo, con metanol, etanol, propanol, butanol o alcohol bencílico y compuestos de adición con bisulfitos por ejemplo, con bisulfito de sodio o bisulfito de potasio.

El segundo substituyente en el grupo adamantilo

313335



puede ser un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de fluor, de cloro, de bromo, de iodo; un grupo amino acilado o no, por ejemplo formilamino, actilamino, propionilamino; un grupo amino libre y sales del mismo, con por ejemplo ácidos clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, fórmico, acético, propiónico o butírico; un grupo oxhidrilo que puede estar esterificado con un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo metanol, etanol, propanol o butanol y con alcohol bencílico, o esterificado con por ejemplo, un ácido carboxílico alifático de bajo peso molecular, por ejemplo ácido fórmico, acético, propiónico o butírico; un grupo carboxilo y sales del mismo, por ejemplo su sal de sodio o de potasio; un grupo alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, o etilo; y un segundo grupo gioxalilo y derivados funcionales del mismo.

Se ha hallado que estos compuestos tienen una actividad antivirósica interesante. De acuerdo con esto, los compuestos objeto de la invención después de haber sido adaptados a un método adecuado de administración puedan ser utilizados para combatir infecciones por virus.

Como ejemplos de los compuestos de acuerdo con la invención pueden mencionarse:

- adamantil-1-glioxal
- hidrato de adamantil-1-glioxal
- 25 metanolato de adamantil-1-glioxal
- etanolato de adamantil-1-glioxal
- n-propionolato de adamantil-1-glioxal
- i-propionolato de adamantil-1-glioxal
- n-butanolato de adamantil-1-glioxal
- 30 i-butanolato de adamantil-1-glioxal



345335

- alcoholato benéfico de adamantil-1-glioxal
 productos de adición de adamantil-1-glioxal y bisulfito de sodio
 productos de adición de adamantil-1-glioxal y bisulfito de
- 5 potasio
- (3-fluoreadamantil-1) glioxal
 (3-cloroadamantil-1) glioxal
 (3-bromo-adamantil-1) glioxal
 (3-iodoadamantil-1) glioxal
- 10 (3-fluor-5-metiladamantil-1) glioxal
 (3-cloro-5-metiledamantil-1) glioxal
 (3-bromo-5-metilademantil-1) glioxal
 (3-iodo-5-metiladamantil-1) glioxal
 (3-aminoadamantil-1) glioxal
- 20 (3-amino-5-metiladamantil-1) glioxal
 (3-acetamidoadamantil-1) glioxal
 (3-acetamido-5-metiladamantil-1) glioxal
 (3-formamidoadamantil-1) glioxal
 (3-formamido-5-metiladamantil-1) glioxal
- 20 (3-hidroxiadamantil-1) glioxal
 (3-hidroxi-5-metiladamentil-1) glioxal
 (3-metoxiadamantil-1) glioxal
 (3-etoxiadamantil-1) glioxal
 (3-benciloxiadamantil-1) glioxal
- 25 (3-metoxi-5-metiladamantil-1) glioxal
 (3-etoxi-5-metiladamantil-1) glioxal
 (3-benciloxi-5-metiladamantil-1) glioxal
 formiato de (3-hidroxiadamantil-1) glioxal
 acetato de (3-hidroxiadamantil-1) glioxal
- 30 propionato de (3-hidroxiadamantil-1) glioxal

313335



- butirato de (3-hidroxiadamantil-1) glioxal
formiato de (3-hidroxi-5-metiladamantil-1) glioxal
acetato de (3-hidroxi-5-metiladamantil-1) glioxal
propionato de (3-hidroxi-5-metiladamantil-1) glioxal
5 butirato de (3-hidroxi-5-metiladamantil-1) glioxal
(3-carboxiadamantil-1) glioxal
sal de sodio del (3-carboxiadamantil - 1) glioxal
sal de potasio del (3-carboxiadamantil-1) glioxal
(3-carboxi-5-metiladamantil-1) glioxal
10 sal de sodio del (3-carboxi-5-metiladamantil-1) glioxal
sal de potasio del (3-carboxi-metiladamantil-1) glioxal
(3-metiladamantil-1) glioxal
(3-5-dimetiladamantil-1) glioxal
(3-etil-5-metiladamantil-1) glioxal
15 (3-etiladamantil-1) glioxal
(3-propiladamantil-1) glioxal
(3-metil-5-propiladamantil-1) glioxal
(3-i, propiladamantil-1) glioxal
(3-i, propil-5-metiladamantil-1) glioxal
20 (3-butiladamantil-1) glioxal
(3-butil-5-metiladamantil-1) glioxal
adamantil-1-3-biaglioxal
(5-metiladamantil-1-3) biaglioxal
clorhidrato de (3-aminoadamantil-1) glioxal
25 clorhidrato de (3-amino-5-metiladamantil-1) glioxal
bromhidrato de (3-aminoadamantil-1) glioxal
bromhidrato de (3-amino-5-metiladamantil-1) glioxal
sal de ácido fórmico de (3-aminoadamantil-1) glioxal
sal de ácido fórmico de (3-amino-5-metiladamantil-1) glioxal
30 sal de ácido acético de (3-aminoadamantil-1) glioxal

313775



sal de ácido acético de (3-amino-5-metiladamantil-1) glioxal
sal de ácido propiónico de (3-aminoadamantil-1) glioxal
sal de ácido propiónico de (3-amino-5-metiladamantil-glioxal
(3-propionilaminoadamantil-1) glioxal
5 (-3-propionilamino-5-metiladamantil-1) glioxal
(3-butilaminoadamantil-1) glioxal
(3-butilamino-5-metiladamantil-1) glioxal.

Como ejemplo de los compuestos de acuerdo con la
invención pueden mencionarse además derivados funcionales
10 de la función glioxalil, por ejemplo, el hidrato de cada uno
de los compuestos antes mencionados.

El compuesto de adición de bisulfito de potasio de
cada uno de los compuestos antes mencionados.

El compuesto de adición de bisulfito de sodio de
15 cada uno de los compuestos antes mencionados, y

Los alcoholatos de cada uno de los compuestos an-
tes mencionados.

Por ejemplo, el metanolato, el etanolato, el n-pro-
pionelato, el i-propionelato, el i-butanolato, el n-butanola-
20 to y el alcoholato bencílico.

En especial se ha hallado que aquellos compuestos
que responden a la fórmula I y sus derivados funcionales en
los que R_1 y R_2 son átomos de hidrógeno, tienen una intensa
actividad contra el virus de la influenza.

25 Los compuestos preparados de acuerdo con la inven-
ción pueden serlo mediante métodos ya conocidos para la ob-
tención de compuestos similares y con métodos análogos a
los mismos.

Estos compuestos pueden obtenerse por ejemplo, a
30 partir de un compuesto que responde a la fórmula II, en la

313335



que R_1 y R_2 tienen idéntico significado que en la fórmula I y en la que X representa un grupo CH_3 , un grupo CH_2Hlg , un grupo $CHHlg_2$, un grupo CH_2OY o un grupo $CH = N_2$, y Hlg representa, por ejemplo un átomo de cloro o de bromo o Y representa, un átomo de hidrógeno o un resto ácido por ejemplo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico, y transformando en grupo X de este compuesto en un grupo formilo.

También puede partirse de un compuesto que responde a la fórmula III, en la que R_1 y R_2 tienen los mismos significados que en la fórmula I y el grupo etinilo es convertido en un grupo glioxalilo.

Cuando X en la fórmula II es un grupo CH_3 , los compuestos de la fórmula I son obtenidos por oxidación del grupo metilo para obtener un grupo formilo. Esta oxidación puede realizarse, por ejemplo, con SeO_2 , MnO_2 , HNO_3 , HNO_2 , ésteres del ácido nítrico y ésteres del ácido nitroso por ejemplo, nitrito de amilo o nitrato de etilo y con halógenos, por ejemplo cloro y bromo. Si así se deseara los productos intermedios, por ejemplo, metiladamantil-cetonas halogenadas pueden ser separados intermediariamente y luego tratados en lo demás. Para la oxidación directa de las adamantilmetil-cetonas en un compuesto glioxalico puede mencionarse el óxido de selenio en particular como un agente oxidante muy adecuado.

La cetona adamantilica no substituída es un compuesto ya conocido. Aquellas adamantilcetil-cetonas en las que R_1 y/o R_2 tienen otros significados que el átomo de halógeno, pueden prepararse de acuerdo a métodos análogos a los conocidos para la preparación de la cetona adamantilmetilica ya citada.



313335

Por ejemplo adamantilmetil-cetonas pueden obtenerse por adición de agua a los correspondientes compuestos adamantilacotileno lo que puede realizarse según el método conocido para este tipo de reacciones por ejemplo con ácido sulfúrico en la presencia de óxido mercuríco.

Como alternativa, las metil-cetonas de fórmula II pueden ser obtenidas por decarboxilación del correspondiente ácido 3-ceto-3 (adamantil-1) propiónaso.

Otro método para preparar compuestos de fórmula II, en los que X es un grupo metilo, consiste en partir de un compuesto de fórmula II en la que X es un átomo de halógeno que luego se reemplaza por un grupo metilo, por ejemplo, haciendo reaccionar el halogenuro con un compuesto metil-metalico. Además del halogenuro de ácido, puede utilizarse un anhídrido de ácido o un éster del éster del ácido como sustancia de partida en esta última reacción.

Cuando X en la fórmula II es un grupo CHHg_2 (en que Hlg preferiblemente es un átomo de bromo o de cloro) la conversión en el compuesto gioxalilo puede efectuarse simplemente por hidrólisis, tanto en medio ácido como neutro o alcalino; por ejemplo en ácido acético diluido o en solución de hidróxido de sodio diluida.

La sustancia de partida, el dihalogenuro de fórmula II, puede obtenerse, por ejemplo, por halogenación de la correspondiente adamantil-metil-cetona. Como alternativa, para la preparación del dihalogenuro puede partirse del correspondiente monohalogenuro. El dihalogenuro también puede ser preparado partiendo del adamantil-(1)-acetilano y haciendo reaccionar este compuesto con 2 moléculas de hipohalogenito, por ejemplo, hipoclorito de etilo o hipobromito de sodio.

313335



Muy buenos resultados se obtienen cuando se emplea como material de partida un compuesto de fórmula II, en la que X es un grupo CH_2Hlg . Preferiblemente, Hlg en este caso tiene el significado de un átomo de cloro, de bromo o de iodo. La oxidación del grupo CH_2Hlg en el grupo formilo puede ser realizada por cualquier método conocido para este tipo de reacción, por ejemplo, mediante otra halogenación y subsiguiente hidrólisis de dicho dihalogenuro.

Como alternativa, la oxidación puede realizarse de acuerdo con el método Kröhnke en el que se forma un compuesto de amonio cuaternario mediante reacción del halogenuro con piridina y este compuesto es convertido con un compuesto aromático nitroso (por ejemplo p-nitrono-dimetilamina) en el correspondiente nitrón, del cual mediante hidrólisis, se obtiene el compuesto glicozalilo. Preferiblemente, la oxidación del grupo CH_2Hlg en un grupo formilo se realiza mediante un sulfóxido, por ejemplo sulfóxido de dimetilo.

Esta reacción puede llevarse a cabo por ejemplo, disolviendo un compuesto de fórmula II (en la que X es un grupo CH_2Hlg , preferiblemente un grupo CH_2Br) en un sulfóxido y dejando reposar la solución a temperatura ambiente durante algún tiempo. Como alternativa, por ejemplo, puede agregarse un solvente inerte, por ejemplo dietoxi-etano. Si así fuere menester, pueden agregarse bases a la mezcla de reacción para ligar el ácido liberado. Como tales pueden mencionarse por ejemplo óxido de magnesio o bicarbonato de sodio.

La preparación de compuestos de fórmula II, en la que X es un grupo XH_2Hlg , puede ser realizada además de por halogenación de un grupo cetona-metilo, mediante un trata-

313335



miento con énisio hidróhalogénico de compuestos de fórmula II en los que X es un grupo diazometilo.

5 Cuando X es un grupo CH_2OY en el compuesto de la fórmula II, la oxidación a grupo formilo también puede ser realiza da mediante cualquier método conocido para este tipo de reacciones de oxidación. Por ejemplo, en el caso en que Y sea un átomo de halógeno, la oxidación puede realizarse mediante sales de cobre en solución acuosa, manganeso, óxido de selenio y agentes oxidantes similares. En el caso
10 de que Y sea un grupo acilo la oxidación como alternativa puede ser realizada por medio de halógenos. Por ejemplo, el grupo CH_2O -acetilo puede ser oxidado de manera simple con bromo para formar el grupo glicoxalilo. Cuando Y es un resto de ácido sulfónico por ejemplo un grupo tosililo, la oxidación puede llevarse a cabo muy bien utilizando un sulfóxido dialquilo o un sulfóxido diarilo.
15

El compuesto de fórmula II, en el que X es un grupo CH_2OY puede ser obtenido por ejemplo, reemplazando en el compuesto de fórmula II, en el que X es un grupo CH_2Hlg
20 este átomo de halógeno por un grupo OY . Cuando Y es un átomo de halógeno de reacción puede realizarse, por ejemplo, con óxido de plata en agua, cuando Y es un grupo acilo con una sal del correspondiente ácido carbónico.

25 El compuesto puede ser preparado también usando un compuesto de fórmula II, en la que X es un grupo diazometilo, como material de partida y haciendo reaccionar este compuesto con ácido diluido. Así, por ejemplo puede obtenerse el ceto-alcohol con ácido sulfúrico diluido y el correspondiente acetato con ácido acético diluido.

30 Cuando X en la fórmula II es un grupo diazometilo,

33335



la conversi3n de este grupo en un grupo formilo puede rea-
lizarse de una manera conocida para este tipo de reacciones.
Por ejemplo, la conversi3n puede realizarse haciendo reaccio-
nar la substancia con una trialquil-triaril o alquil aril
5 fosfina, arsina o estibina, preferiblemente la trifenil
fosfina o hidrolizando el producto de adici3n formado me-
diante agua y 3cido nitroso o un 3ster del 3cido nitroso,
por ejemplo nitrito de amilo.

10 Todos los compuestos de f3rmula II, en la que X
es un grupo diazometilo, son compuestos nuevos y pueden ser
preparadas, por ejemplo, de acuerdo con m3tdos ya conocidos
para la preparaci3n de este tipo de compuestos. Estos com-
puestos pueden obtenerse con muy buen rendimiento partien-
do de compuestos de f3rmula II, en la que X es un 3tomo de
15 hal3geno (preferiblemente un 3tomo de cloro) haciendolo
reaccionar con diazometano.

Los halogenuros de 3cido carbox3lico de adamantilo
pueden obtenerse de la manera convencional partiendo de
los correspondientes 3cidos carbox3licos, por ejemplo, me-
20 diante tratamiento con cloruro de tionilo, tribromuro de
fosforo y substancias similares.

El 3cido adamantil carbox3lico no substituido es
una substancia ya conocida, as3 como el 3cido adamantil
carbox3lico substituido con hal3geno o un grupo hidroxilo
25 metoxilo metilo, acetamino y carboxilo. Los compuestos de
f3rmula II a3n no descriptos en la literatura, en que X es
un grupo OH, pueden ser obtenidos de acuerdo con m3tdos
conocidos para la preparaci3n de compuestos an3logos y de
acuerdo con m3tdos similares a los mismos.

30 Los compuestos de f3rmula I, pueden ser obtenidos

3-3335



como alternativa, usando un compuesto de fórmula III como producto de partida y oxidando el grupo etinilo para obtener un grupo glioxalilo. Esta oxidación puede realizarse por ejemplo, mediante reacción con halógeno, preferiblemente, bromo o cloro, y subsiguiente hidrólisis del compuesto tetrahalógeno intermediariamente formado, por ejemplo con ácido sulfúrico. La oxidación como alternativa puede ser realizada convirtiendo el grupo etinilo en un grupo acetaldehído, por ejemplo tratando el compuesto de fórmula III con solución alcohólica diluida de hidróxido, por ejemplo solución de hidróxido de potasio o solución de hidróxido de sodio, oxidando luego el grupo $-CH_2CHO-$ para formar el grupo glioxalido. Esta oxidación del acetaldehído puede ser realizada de acuerdo a métodos ya conocidos, por ejemplo por medio de óxido de selenio.

El grupo etinilo en el compuesto de fórmula III puede, como alternativa, ser convertido en un grupo glioxalilo mediante oxidación con oleum e hidrólisis del aldehído de ácido disulfónico intermediariamente formado. De acuerdo con otro método ya conocido, la conversión del grupo etinilo en el grupo glioxalilo se realiza por medio de ozono como agente oxidante.

Los compuestos de fórmula III pueden ser obtenidos de acuerdo con métodos que ya son conocidos, por ejemplo intercambiando un átomo de halógeno substituído en adamantano, preferentemente un átomo de bromo, por un grupo etinilo. Esta reacción puede ser realizada, por ejemplo, haciendo reaccionar el bromuro de adamantilo que está substituído si fuera deseable, con bromuro de vinilo y extrayendo del adamantano de I (1-2-dibrometilo) así formado,

33335



el ácido bromhídrico por cualquier método conocido.

Los productos de adición bisulfitos con las substancias objeto de la invención, pueden obtenerse de una manera ya conocida, por ejemplo, extrayendo el compuesto glicoxalilo en una solución alcohólica acuosa de bisulfito y aislando el producto cristalino formado.

Los hidratos de los glicoxales de acuerdo con la invención son obtenidos ya sea inmediatamente durante la preparación del glicoxal cuando esta es realizada en un medio acuoso o haciendo reaccionar el anhídrido con agua. Las alcoholatos son obtenidos de una manera similar. Por ejemplo, el glicoxal es extraído, con un ligero calentamiento, en el alcohol y luego es aislado el producto de adición del alcohol.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser trabajados de cualquier manera ya conocida para producir composiciones farmacéuticas, tales como líquidos inyectables, ampollas, tabletas recubiertas, supositorios, polvo o tabletas, disolviéndolo el nuevo compuesto en, o mezclándolo con substancias excipientes sólidas o líquidas normalmente utilizadas en farmacia. Como alternativa los compuestos objeto de la invención pueden ser trabajados, por ejemplo para obtener tabletas o tabletas recubiertas, mezclándolas con otras drogas, alimentos y/o substancias saborizadoras y/o vitaminas.

A fin de que la invención pueda ser llevada a la práctica, la misma será descripta a continuación con mayores detalles referida a los ejemplos específicos siguientes.

Ejemplo 1:

a) Diazometil cetona de (1)-adamantilo



Una solución de 3,26 gr (16,5 mmol) de carbo cloruro de (1)-adamantilo en 30 ml de éter absoluto fué agregada a una solución de 40 mmol de OH_2N_2 en 150 ml de éter a aproximadamente 0° con agitación. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y el residuo resultante cristalizado en éter de petróleo rango de ebullición 40 a 60° . Rendimiento 5,22 gr (96%). Rango de fusión $60,5$ a 72° .

B) trifonilfosfazina de adamantilglioxal.

10

A una solución de 2,69 gr (3,2 amol) de diozometilcetona de (1)-adamantilo en 20 ml de éter absoluto se agregaron 4,5 gr (17,2 amol) de trifenilfosfina disueltos en 20 ml de éter absoluto. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante una noche el producto cristalizado fue separado por aspiración y lavado con éter absoluto. Rendimiento 5,14 gr (85%): Punto de fusión $120-121^\circ$.

15

c) (1)-adamantilglioxal

20

9,89 mgr (2 amol) de trifonilfosfazina de adamantil glioxal y 310 mgr (14,4 amol) de NaNO_2 fueron agregados a 6 ml de tetrahidrofurano absoluto. Luego, con agitación y enfriamiento en hielo, se agregaron 5,5 ml de HCl 2 n gota a gota. La mezcla de reacción fué agitada a 0°C durante una hora y la temperatura ambiente durante una hora. Luego las capas de líquido fueron separadas y la capa acuosa fue extraída dos veces con 10 ml de éter. El extracto etéreo de haber sido lavado con agua y secado sobre Na_2CO_3 , fue evaporado hasta sequedad en vacío. El residuo resultante fué sublimado en vacío.

25

30

313335



Rendimiento 190 mg (50%). Punto de fusión 61 - 63°.

Ejemplo 2

a) bromometiladamantil (1) - cetona

5

600 mg (amol) de 1-adamantil metildiazocetona (1) fueron agregados a 40 ml de éter absoluto que contenían 1/10 aml de HBr/ml. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante cinco minutos la mezcla de reacción fue
10 evaporada hasta sequedad.

Rendimiento 728 mg (94%). Punto de fusión 77,0 - 70°.

b) 1)-adamantilglioxal

500 mgr (1,95 amol) de (1) cetona bromometilada-
15 mantil fueron disueltos en 3,75 gr de sulfóxido de dimetilo puro. Después que la mezcla de reacción fue dejada reposar durante 48 horas a temperatura ambiente, la misma fue vertida en 40 ml de agua helada. Luego la mezcla fue extraída con 4 x 10 ml de éter y el extracto fué lavado con 2 x
20 10 ml de agua y luego secado en H_2SO_4 . El éter fué evaporado en vacío y el residuo sublimado en vacío aproximadamente 100°C.

Rendimiento 250 mg (67%). Punto de fusión 62-63°C.

Ejemplo 3

25

(1)-adamantilglioxal

Una solución de 6,9 gr de adamantil-metil cetona en 69 ml de tetrahidrofurfuro fue agregado en pequeñas cantida
30 des a una mezcla de 6 gr de dióxido de selenio y 10 ml de



tetrahidrofurano. La mezcla de reacción fué hervida durante unas pocas horas y luego filtrada en caliente.

Rendimiento 4,8 gr (90%). Punto de fusión 61-62,5°C.

Ejemplo 4

5

Hidrato de adamantil glioxal

Se agitó adamantil glioxal durante 24 horas en agua a temperatura ambiente. El hidrato blanco fué aspirado y secado. Punto de fusión 86-89°C.

10

Ejemplo 5

(3-bromoadamantil-1) glioxal

15

2,7 gr de bromonetil-(3-bromo adamantil-1) cetona fueron disueltos en 16 ml de sulfoxido de dimetilo después de lo cual la solución fué dejada a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de verterla en agua helada y mediante extracción con éter se obtuvieron 1,2 gr (55%) de hidrato de (3-bromoadamantil-1) glioxal.

20

Punto de fusión 79-81°C.

La estructura fué confirmada por el espectro I.R.

Ejemplo 6

25

a) 1,3 dibromo adamantano

30

A 25 ml de bromo seco, 1,25 ml de tribromuro de boro y una punta de espátula (STATULA TIPFUL) (1,5-2 mgr) de bromuro de aluminio colocados en un frasco de 100 ml, se agregaron paulatinamente 6,6 gr de adamantano en un lapso de

3:3335



de 75 minutos después de lo cual la mezcla fué hervida a reflujo durante 90 minutos. Después de evaporar el bromo en vacío, se extrajo el residuo en 50 ml de éter absoluto, al que se agregaron 10 ml de agua gota a gota con agitación.

- 5 Las capas fueron separadas, la acuosa extraída una vez con éter y las etereas con una solución de sulfito de sodio y dos veces con agua. Después de secado la capa eterea fué evaporada hasta sequedad. El residuo fué recristalizado en metanol.
- 10 Rendimiento superior al 80%. Punto de fusión 108,5 - 110,5 °C.

b) Ácido 1-3 adamantano dicarboxílico

- 15 523 ml de ácido sulfúrico concentrado y 9 gr de 1-3 dibromo adamantano fueron colocados en un frasco de 1 litro. En el transcurso de 3 horas se agregaron gota a gota 37,5 ml de ácido fórmico al 100% y 9,55 gr de sulfato de plata paulatinamente y con agitación. Después de agitar durante otra hora el precipitado fué separado por filtrado y
- 20 el filtrado vertido sobre 1600 gr de hielo. El ácido precipitado fué aspirado y lavado con agua. Luego recristalizado en metanol.

Rendimiento 5,95 gr (81%). Punto de fusión 276-278°C.

25 c) Dicloruro del ácido 1-3 adamantano dicarboxílico

- 5,26 gr de ácido 1-3 dicarbonico adamantano y 20 ml de cloruro de tionilo fueron refluídos hasta que la solución fuera brillante y ya no se desarrollaba más gas
- 30 (aproximadamente 17,5 horas). Luego la solución fué evapo-

313555



rada hasta sequedad envació, agregandose benceno absoluto una vez. Quedaba una masa cristalina blanca, 6,1 gr (100%).

d) Di-diazometilcetona-1-3 adamantano.

5 6,1 gr de dicarbocloruro de adamantano disueltos en 60 ml de éter absoluto fueron agregados en tres partes a una solución de 140 amol de diazometano en 400-450 ml de éter (de 38,1 gr de p-tolilsulfomilmetil-nitrozamida y 8,4 gr de KOH) que fué enfriada a -20°C. La solución fué dejada
10 reposar hasta que se alcanzó la temperatura ambiente y luego agitada durante una noche. La solución amarilla fué evaporada hasta sequedad en vacío y el residuo recristalizado en alcohol.

 Rendimiento 5,04 gr (79%). 92°C sinterización, 95°C fusión,
15 100°C descomposición.

c) Dibromometil cetona-1,3 adamantano

 Acido bromhidrico gaseoso fué hecho burbujear por un frasco de Erlenmeyer que contenía 150 ml de éter abso-
20 luto hasta que se obtuvo un aumento en peso de 6 gr. A la solución se agregaron en pequeñas porciones 5,00 gr de di-diazometil cetona-1,3 adamantano, desarrollandose gas y formandose un precipitado. La solución fué evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo que producía gotas de crema
25 liviana tenía un peso de 7,0 gr (100%).

f) adamantil-1.3-biaglioxal

 7,0 gr de dibromometilestona-1,3 adamantano, fueron disueltos en 75 ml de dimetil-sulfoxido y dejados reposar 5 veces
30 durante 24 horas. La solución fué vertida en 1 litro de

3:3335



agua y el precipitado resultante fue aspirado y lavado con agua. Después de sacar sobre pentóxido de fósforo se obtuvieron 3,7 gr del hidrato.

Ejemplo 7

5

Producto de adición de bisulfito y 1-adamantilglioxal

910 ml de adamantil (1)-glioxal fueron disueltos en 2 ml de éter y la solución agitada vigorosamente con solución metánolica acuosa de bisulfito de sodio. La mezcla de reacción fue agitada durante 45 minutos, formándose una masa dura. El sólido fue obtenido aspirando y lavando con metanol-éter 1 : 1.

10

Rendimiento 94%; la estructura fue confirmada por el espectro I.R.

15

Ejemplo 8

(1-adamantil(1))-1-ceto-2,2-dietoxietano

700 mgr de adamantil (1)-glioxal fueron disueltos en 7 ml de etanol absoluto "supra" en que se había disuelto un poco de HCl gaseoso. Después de refluir durante 45 minutos la mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad en vacío; se obtuvieron 860 mgr (89%) de aceite; la estructura fue confirmada por el espectro I.R.

20

25

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Holanda el 26 de Mayo de 1.964, bajo el número 64-05856, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

313333



N O T A

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un método de preparar nuevos compuestos de
glioxalilo, caracterizado porque adamantil-1-glioxales de
fórmula I y derivados funcionales de los mismos, fórmula en
10 que R_1 es un átomo de hidrógeno o un segundo substituyente
en el grupo adamantilo y R_2 es un átomo de hidrógeno o un
grupo metilo, con preparados de acuerdo con métodos que ya
son conocidos para la preparación de este tipo de compuestos
y de acuerdo con métodos análogos a los mismos.

15 2.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1,
caracterizado porque en los compuestos de fórmula II, en que
X es un grupo $-CH_3$, un grupo $-CH_2Hlg$, un grupo $CHHlg_2$, un
grupo CH_2OY a un grupo $-CH=N_2$ y Hlg representa un átomo de
halógeno e Y un átomo de hidrógeno o un resto ácido, X es
20 convertido en un grupo formilo.

3.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2,
caracterizado porque en los compuestos de fórmula II, en
que X es un grupo CH_3 , dicho grupo CH_3 es convertido en un
grupo $-CH=O$ por oxidación.

25 4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3,
caracterizado porque la oxidación es realizada con óxido de
selenio u óxido de manganeso.

5.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3,
caracterizado porque la oxidación es realizada con halóge-
30 no.

3:3335



6.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque en los compuestos de fórmula II en que X es un grupo $\text{C}(\text{H})\text{Lg}_2$, dicha grupo $\text{C}(\text{H})\text{Lg}$ es convertido en un grupo formilo por hidrólisis.

5 7.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque en los compuestos de fórmula II, en que X es un grupo $-\text{CH}_2\text{Lg}$, dicho grupo $-\text{CH}_2\text{Lg}$ es convertido en un grupo formilo por oxidación.

10 8.- Un método de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el grupo $-\text{CH}_2\text{Lg}$ es oxidado con un sulfóxido.

9.- Un método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el grupo $-\text{CH}_2\text{Lg}$ es oxidado con sulfóxido de dimetilo.

15 10.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque el grupo $-\text{CH}_2\text{Lg}$ es un grupo $-\text{CH}_2\text{Hr}$.

20 11.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque en los compuestos de fórmula II, en que X es un grupo $-\text{CH}_2\text{OY}$, en que Y es un átomo de hidrógeno o un resto ácido, dicho grupo $-\text{CH}_2\text{OY}$ es convertido en un grupo formilo por oxidación.

25 12.- Un método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la oxidación se realiza con óxido de selenio.

13.- Un método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el grupo $-\text{CH}_2\text{O}$ acilo es oxidado con halógeno.

30 14.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque en los compuestos de fórmula II en que



X es un grupo $-\text{CH}=\text{N}_2$, este grupo es convertido en un grupo formilo de una manera conocida para este tipo de reacción.

15.- Un método de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque un compuesto diazometilo de fórmula II
5 es hecho reaccionar con trifenil-fosfina y el producto de adición formado es descompuesto con nitrito de sodio.

16.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en los compuestos de fórmula III el grupo etinilo es oxidado para convertirlo en un grupo glicoxalilo.
10

17.- Un método de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque el grupo etinilo es convertido, por adición de agua, en un grupo acetaldehído y este grupo es luego oxidado para obtener un grupo glioxalilo.

18.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque son preparados compuestos de fórmula I en que R_1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un Grupo amino acilado o no, grupo oxhidrilo posiblemente esterificado o esterificado, un grupo carbonilo,
20 un grupo alquilo o un grupo glioxalilo, y R_2 es un átomo de hidrógeno o un Grupo metilo y derivados funcionales de los mismos.

19.- Un método de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque son preparados adamantil-1-glioxal y
25 derivados funcionales del mismo.

20.- Un método de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque son preparados (3-alquiladamantil-1) glioxal y derivados funcionales del mismo.

21.- Un método de acuerdo con la reivindicación 20,
30 caracterizado porque son preparados (2-metiladamantil-1)

313335



glioxal y derivados funcionales del mismo.

22.- Un método de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque son preparados compuestos de fórmula I en que R_1 es un grupo amino.

5 23.- Un método de preparación de composiciones farmacéuticas, caracterizado porque un compuesto de fórmula I o un derivado funcional del mismo es mezclado, con o disuelto en, una substancia excipiente farmacéutica .

10 24.- Un método de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque se usa adamantil-1-glioxal o un derivado funcional del mismo.

25.- Un método de preparar nuevos compuestos de glioxalilo.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

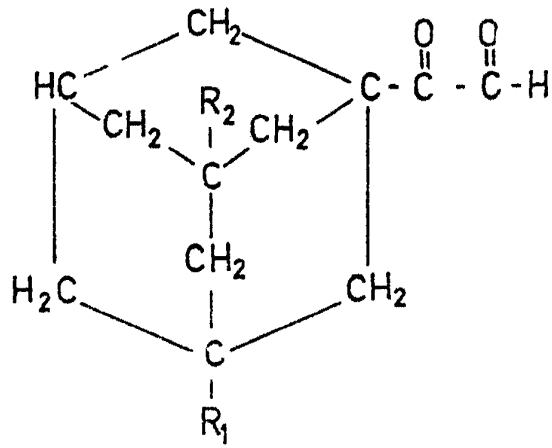
Esta Memoria consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

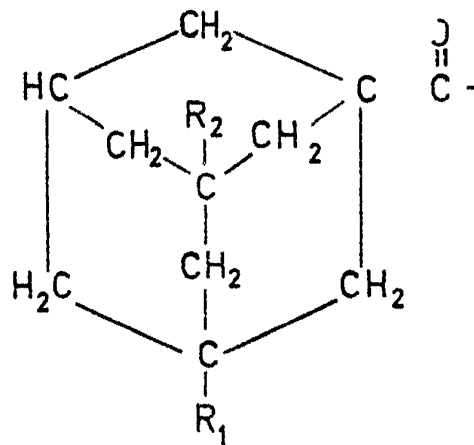
24 JUN 1965

P. A. Alberto de Izabara
Por Poder

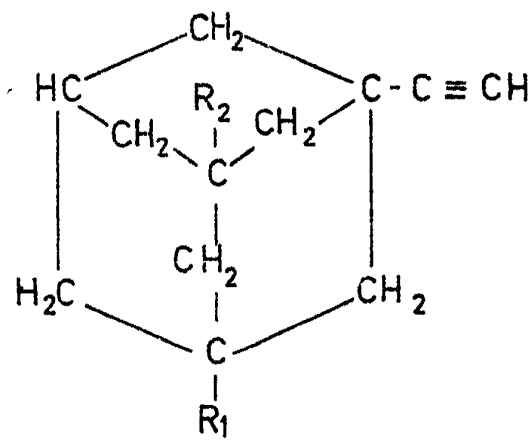
24 JUN 1961



I



II



III

Handwritten signature