23 317074

P.- 30.057

PHN.442
Spain
vDo/GVn

23 OCT. 1965

317074

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 3 de Septiembre de 1.965, con el núm. 317.074

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

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

"UN METODO PARA PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS DE ADAMANTANO"

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1-aminoadamantano, de fórmula I, y sales de los mismos, en la cual fórmula Y_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que puede contener un grupo hidroxilo posiblemente eterificado o esterificado, o un amino posiblemente acilado, e Y_2 representa un grupo alcohilo que contiene un grupo amino posiblemente acilado, y/o uno o más grupos hidroxilo posiblemente eterificados o esterificados. El grupo alcohilo de Y_1 contiene preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, y el de Y_2 de 2 a 6

átomos de carbono.

Los alcoholes con los que se pueden eterificar los grupos hidroxilo son los alcoholes alifáticos de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo alcohol metílico y alcohol isopropílico, y, además, el fenol y alcohol bencílico.

Los ácidos con que se pueden acilar los grupos amino y esterificar los grupos hidroxilo son los ácidos alifáticos y aromáticos de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo el ácido fórmico, ácido acético, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido ciclopentilcarboxílico, ácido ciclohexilacético, ácido difenilacético, ácido p-toluensulfónico, ácido benzoico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido acrílico, ácido cítrico y ácido tartárico.

Los ácidos con que se pueden formar sales de los compuestos de fórmula I son los ácidos no tóxicos, por ejemplo los ácidos antes mencionados y ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico y ácido sulfúrico.

Se ha descubierto que estos compuestos tienen una interesante actividad antivirus. Según la presente invención, se pueden usar para combatir las infecciones por virus, cuando se disponen en forma adecuada para su administración.

Como ejemplos de los compuestos según la presente invención se pueden mencionar los siguientes: 1-N-(3-hidroxipropil-1)-N-metilaminoadamantano, 1-N-(3-hidroxipropil-1)-N-etilaminoadamantano, 1-N-(3-hidroxipropil-1)-

-N-(propil-1)-aminoadamantano, 1-N-(3-hidroxipropil-1)-N-(propil-2)-aminoadamantano, 1-N-(3-hidroxipropil-1)-N-(butil-1)-aminoadamantano, 1-N-(3-hidroxipropil-1)-N-(butil-2)-aminoadamantano, 1-N-(3-hidroxipropil-1)-N-(2-metilpropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(3-hidroxipropil-1)-N-(2-metilpropil-2)-aminoadamantano, 1-N-(3-hidroxipropil-1)-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano, 1-N-(3-hidroxipropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-aminoetil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-aminoetil-1)-N-metilaminoadamantano, 1-N-(2-aminoetil-1)-N-etilaminoadamantano, 1-N-(2-aminoetil-1)-N-(propil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-aminoetil-1)-N-(propil-2)-aminoadamantano, 1-N-(2-aminoetil-1)-N-(butil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-aminoetil-1)-N-(butil-2)-aminoadamantano, 1-N-(2-aminoetil-1)-N-(2-metilpropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-aminoetil-1)-N-(2-metilpropil-2)-aminoadamantano, 1-N-(2-aminoetil-1)-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxietil-1)-N-metilaminoadamantano, 1-N-(2-hidroxietil-1)-N-etilaminoadamantano, 1-N-(2-hidroxietil-1)-N-(propil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxietil-1)-N-(propil-2)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxietil-1)-N-(butil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxietil-1)-N-(butil-2)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxietil-1)-N-(2-metilpropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxietil-1)-N-(2-metilpropil-2)-aminoadamantano, 1-N-(3-aminopropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(3-aminopropil-1)-N-metilaminoadamantano, 1-N-(3-aminopropil-1)-N-etilaminoadamantano, 1-N-(3-aminopropil-1)-N-(propil-1)-aminoadamantano, 1-N-(3-aminopropil-1)-N-(propil-2)-aminoadamantano, 1-N-(3-aminopropil-1)-N-(butil-1)-aminoadamantano, 1-N-(3-aminopropil-1)-N-(butil-2)-aminoadamantano, 1-N-(3-

-aminopropil-1)-N-(2-metilpropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(3-aminopropil-1)-N-(2-metilpropil-2)-aminoadamantano, 1-N-(3-aminopropil-1)-N-(2-hidroxietil)-aminoadamantano, 1-N,N-bis(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano; el racemato y las formas D- y L- de los siguientes compuestos: 1-N-(2,3-dihidroxipropil-1)-N-metilaminoadamantano, 1-N-(2,3-dihidroxipropil-1)-N-etilaminoadamantano, 1-N-(2,3-dihidroxipropil-1)-N-(propil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2,3-dihidroxipropil-1)-N-(propil-2)-aminoadamantano, 1-N-(2,3-dihidroxipropil-1)-N-(butil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2,3-dihidroxipropil-1)-N-(butil-2)-aminoadamantano, 1-N-(2,3-dihidroxipropil-1)-N-(2-metilpropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2,3-dihidroxipropil-1)-N-(2-metilpropil-2)-aminoadamantano, 1-N-(2,3-dihidroxipropil-1)-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano; 1-N-(2-hidroxipropil-1)-N-metilaminoadamantano, 1-N-(2-hidroxipropil-1)-N-etilaminoadamantano, 1-N-(2-hidroxipropil-1)-N-(propil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxipropil-1)-N-(propil-2)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxipropil-1)-N-(butil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxipropil-1)-N-(butil-2)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxipropil-1)-N-(2-metilpropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxipropil-1)-N-(2-metilpropil-2)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxipropil-1)-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2-hidroxipropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(2,3-dihidroxipropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(1-hidroxipropil-2)-aminoadamantano, 1-N-(1-hidroxipropil-2)-N-metilaminoadamantano, 1-N-(1-hidroxipropil-2)-N-etilaminoadamantano, 1-N-(1-hidroxipropil-2)-N-(propil-1)-aminoadamantano, 1-N-(1-hidroxipropil-2)-N-(propil-2)-aminoadamantano, 1-N-(1-hidroxipropil-2)-N-(butil-1)-aminoadamantano, 1-N-(1-hidro-

xipropil-2)-N-(butil-2)-aminoadamantano, 1-N-(1-hidroxi-propil-2)-N-(2-metilpropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(1-hidroxipropil-2)-N-(2-metilpropil-2)-aminoadamantano, 1-N-(1-hidroxipropil-2)-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano, 1-N-(1-aminopropil-2)-aminoadamantano, 1-N-(1-aminopropil-2)-N-metilaminoadamantano, 1-N-(1-aminopropil-2)-N-etil-aminoadamantano, 1-N-(1-aminopropil-2)-N-(propil-1)-amino adamantano, 1-N-(1-aminopropil-2)-N-(propil-2)-aminoadamantano, 1-N-(1-aminopropil-2)-N-(butil-1)-aminoadamantano, 1-N-(1-aminopropil-2)-N-(butil-2)-aminoadamantano, 1-N-(1-aminopropil-2)-N-(2-metilpropil-1)-aminoadamantano, 1-N-(1-aminopropil-2)-N-(2-metilpropil-2)-aminoadamantano, 1-N-(1-aminopropil-2)-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano; la sal de cada uno de los anteriores compuestos con ácido clorhídrico; la sal de cada uno de los compuestos antes mencionados, con ácido acético; la sal de cada uno de los anteriores compuestos con ácido bromhídrico; los éteres de los anteriores compuestos hidroxi, y sus sales con metanol; los éteres etílicos de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales; los éteres n-propílicos de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales; los éteres isopropílicos de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales; éteres bencílicos de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales; éteres fenílicos de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido fórmico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido acético; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido butírico; ésteres de los com-

puestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido isobutírico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido valérico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido ciclopentilcarboxílico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido ciclohexilacético; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido difenilacético; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido p-toluensulfónico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido benzoico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido malónico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido glutárico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido adípico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido esteárico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido palmítico, ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido oleico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido acrílico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido cítrico; ésteres de los compuestos hidroxi antes mencionados, y sus sales, con ácido tartárico; compuestos acílicos de los compuestos antes mencionados de 1-N-(aminoalcohil)-aminoadamantano, y sus sales con ácido acético.

Además, el 1-N-(D-gluco-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil-1)-aminoadamantano, 1-N-(-manno-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil-1)-aminoadamantano, 1-N-(D-galacto-2,3,4,5,6-

-pentahidroxihexil-1)-aminoadamantano, 1-N-(D-gluco-2-amino-3,4,5,6-tetrahidroxihexil-1)-aminoadamantano, 1-N-(D-xilo-2,3,4,5-tetrahidroxipentil-1)-aminoadamantano, 1-N-(L-arabino-2,3,4,5-tetrahidroxipentil-1)-aminoadamantano, 1-N-(D-gluco-1,3,4,5,6-pentahidroxihexil-1)-aminoadamantano; y las sales de estos siete compuestos con ácido clorhídrico; las sales de dichos siete compuestos con ácido acético.

Se ha descubierto en particular que el 1-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano, 1-N-etil-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano, el éster del ácido difenilacético con dicho compuesto, 1-N-(D-gluco-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-aminoadamantano y 1-N-etil-N-(2-aminoetil-1)-aminoadamantano, y sus sales, tienen gran actividad frente al virus de la gripe.

Los compuestos según la presente invención se pueden preparar según métodos que son conocidos para la preparación de compuestos análogos, y según métodos análogos a los mismos.

Por ejemplo, dichos compuestos se pueden preparar alcohilando un compuesto de fórmula II. En la fórmula II, Y_1' representa el mismo grupo que Y_1 en la fórmula I, o un grupo similar, sustituído con un sustituyente Q tal que dicho grupo se pueda convertir en un grupo tal como el representado por Y_1. Tal sustituyente Q puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo esterificado o sin esterificar, un grupo carboxilamida, un grupo ciano, un grupo aldehido, un grupo ceto, o un grupo alquenilo.

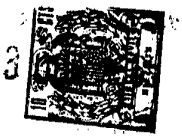
Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un com-

puesto de fórmula II, de manera conocida, con un compuesto de fórmula III, en la cual fórmula X es un átomo de oxígeno o un grupo imino, y R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo esterificado o sin esterificar, un grupo carboxilamida, un grupo ciano, o un grupo alcohilo posiblemente insaturado, que puede contener uno o más sustituyentes Q y/o uno o más grupos hidroxilo, ya estén, o no, esterificados o eterificados, y, en el caso de que Y_1' y/o R_1 contengan uno o más átomos de halógeno, grupos ceto o grupos aldehido, grupos carboxilo esterificados o sin esterificar, grupos carboxilamida, grupos ciano o un grupo alquenilo, dichos grupos se pueden convertir, de manera en sí conocida, respectivamente en uno o más grupos hidroxilo eterificados o esterificados, grupos carbinol, grupos alcohilamino, o en un grupo alcohilo.

Si se desea, la reacción se puede efectuar en un disolvente adecuado, para lo cual se han de considerar los disolventes polares, por ejemplo alcoholes y agua.

Por ejemplo, el 1-N-(etil)-N-(1-hidroxipropil-1)-aminoadamantano se puede preparar según dicho método, llevando óxido de propileno a una solución de 1-N-(etil)-aminoadamantano en metanol, a de 40 a 60ºC.

En el caso de que Y_1' y/o R_1 contengan un átomo de halógeno, dicho átomo de halógeno se puede convertir en un grupo hidroxilo por saponificación, por ejemplo haciendo reaccionar la sustancia con un álcali acuoso; en un grupo hidroxilo esterificado, por reacción con, por ejemplo, una sal de un ácido, por ejemplo la sal de plata; en un grupo hidroxilo eterificado por reacción, por ejemplo, con un alcoholato sódico, según Williamson; o en un grupo



amino, por reacción, por ejemplo, con ftalimida, según Gabriel, el cual grupo amino se puede convertir, si se desea, de forma normal, por ejemplo con un anhidrido de ácido, en un grupo amino acilado, o en un átomo de hidrógeno por reducción, por ejemplo con un catalizador metálico e hidrógeno.

En el caso de que Y_1' y/o R_1 contengan un grupo aldehido, grupo ceto, o un grupo carboxilo posiblemente esterificado, dicho grupo se puede convertir en un grupo carbinol, con uno de los agentes de reducción corrientemente usados. Por ejemplo, la reducción se puede efectuar con un reactivo de Grignard, o con un hidruro metálico, por ejemplo $LiAlH_4$ o $NaBH_4$, en presencia de $AlCl_3$, si se desea.

En el caso de que Y_1' y/o R_1 contengan un grupo carboxilamida o un grupo ciano, dicho grupo se puede convertir en un grupo amino, por reducción con, por ejemplo $LiAlH_4$, otros hidruros metálicos, o con un catalizador metálico e hidrógeno. Si se desea, los grupos ciano se pueden reducir con un metal activo y un ácido, por ejemplo cinc y ácido clorhídrico, o se pueden convertir en un grupo carbinol, por ejemplo por reacción con un reactivo de Grignard.

En el caso de que Y_1' y/o R_1 contengan un grupo alquenilo, dicho grupo se puede reducir a grupo alcohilo, por ejemplo, con un catalizador metálico e hidrógeno, o se puede convertir en un carbinol o en un diol, con, por ejemplo, ácido sulfúrico, respectivamente con, por ejemplo, permanganato neutro o con peróxido de hidrógeno, ácido peracético o ácido perbenzoico con, por ejemplo ácido

do fórmico.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con, por ejemplo, un compuesto de fórmula IV, en la cual fórmula Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o bromo; R_1 tiene el mismo significado que en la fórmula III, y R_2 representa un grupo carboxilo posiblemente esterificado, un grupo carboxilamida, un grupo ciano, un grupo metilciano, un grupo $-\overset{H}{\underset{OH}{C}}-R_1$ posiblemente eterificado o esterificado, un grupo $-\overset{H}{\underset{NH_2}{C}}-R_1$ acilado, o un grupo de fórmula $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_1$, en los cuales grupos R_1 tiene el mismo significado que en la fórmula III, y en el caso de que Y_1' y/o R_1 y/o R_2 contengan un átomo de halógeno, un grupo ceto o un grupo aldehido, un grupo carboxilo esterificado o sin esterificar, un grupo carboxilamido, un grupo ciano o un grupo alquenilo, dichos grupos se pueden convertir de manera conocida en, respectivamente, un grupo hidroxilo, ya esté o no eterificado o esterificado, un grupo carbinol, un grupo alcohilamino, un grupo amino o un grupo alcohilo.

La reacción se puede efectuar, si se desea, en presencia de un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente polar, por ejemplo acetonitrilo, si se desea en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo una base orgánica, por ejemplo trietilamina.

Cuando Y_1' y/o R_1 y/o R_2 contienen un átomo de halógeno, grupo ceto o grupo aldehido, grupo carboxilo es

terificado o sin esterificar, grupo carboxilamida, grupo ciano o grupo alquenilo, dichos grupos se pueden convertir, por ejemplo, de la forma antes descrita, respectivamente en un grupo hidroxilo, ya esté o no eterificado o esterificado, grupo carbinol, grupo alcohilamino, grupo amino o grupo alcohilo.

Según este método se puede preparar, por ejemplo, el 1-N-(1-aminopropil-2)-N-propilaminoadamantano, haciendo reaccionar 1-N-propilaminoadamantano, disuelto en acetonitrilo, en presencia de trietilamina, con alfa-bromopropionitrilo, y convirtiendo el grupo ciano del producto de reacción, disuelto en tetrahidrofurano, en un grupo metilénamino, por reducción con $LiAlH_4$.

Los compuestos según la presente invención se pueden preparar también por alcohilación reductora, de manera conocida, de compuestos de fórmula II en los que Y_1' es un átomo de hidrógeno, con un compuesto de fórmula V, en la que R_1' y R_1'' tienen los mismos significados que R_1 en la fórmula III, quedando entendido que no contienen grupos aldehido, y n = 0 o 1, y Z es un átomo de oxígeno con doble enlace, en cuyo caso n = 0, o Z representa un grupo amino posiblemente acilado, o un grupo hidroxilo posiblemente eterificado o esterificado, en cuyo caso n = 1, y convirtiendo los átomos de halógeno, grupos ceto, grupos carboxilo esterificados o sin esterificar, grupos carboxilamida, grupos ciano o grupos alquenilo que pueden estar presentes en el producto de reacción, de forma normal, en, respectivamente, grupos carbinol, grupos alcohilamino, grupos hidroxilo posiblemente eterificados o esterificados, o grupos alcohilo.

La alcohilación reductora se puede efectuar, por ejemplo, llevando hidrógeno a una solución de las sustancias de partida en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo Pd/C o Pt.

La reacción se puede efectuar también por reducción con un metal activo y un ácido, por ejemplo con c[illegible] y ácido clorhídrico, hierro y ácido clorhídrico. Tamb se puede usar el ácido fórmico como agente de reducción.

Según este método se puede preparar, por ejemplo, 1-N-(D-manno-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil-1)-aminoadamantano, haciendo reaccionar aminoadamantano, disuelto en etanol, en un autoclave, con manosa, bajo una presión de hidrógeno igual a 50 atm, con Pd/C como catalizador.

Los compuestos según la presente invención se pueden preparar también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VI, en la que R_3 y R_3' tienen los mismos significados que R_1 en la fórmula III, y R_4 representa un grupo carboxilo esterificado o sin esterificar, grupo carboxilamida, grupo ciano, grupo ceto o grupo aldehido, y convirtiendo, de manera conocida, el grupo carboxilo esterificado o sin esterificar, grupo carboxilamida, grupo ceto o grupo aldehido, o grupo ciano presentes en el producto de reacción, y un átomo de halógeno posiblemente presente, en un grupo carbinol, grupo alcohilo, grupo amino, grupo alcohilamino o grupo hidroxilo, ya esté eterificado o esterificado o no. Esta conversión se puede efectuar, por ejemplo, como se ha descrito antes.

Por ejemplo, se puede preparar 1-N-(3-aminopro-

pil-1)-aminoadamantano añadiendo gota a gota acrilonitrilo a 1-aminoadamantano en alcohol, con agitación, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 30ºC, por enfriamiento con agua. Después se trata la mezcla a reflujo durante 14 horas. Finalmente, el grupo ciano del producto de reacción se reduce a grupo alcohilamino, por ejemplo con $LiAlH_4$.

Los compuestos según la presente invención pueden preparar también reduciendo un compuesto de fórmula VII, en la que R_2 tiene el mismo significado que en la fórmula IV, y, cuando en el producto de reacción Y_1' y/o R_2 contengan un grupo alquenilo o un átomo de halógeno, convirtiendo dicho grupo o dicho átomo en un grupo alcohilo, grupo carbinol, grupo aminoalcohilo, grupo hidroxilo, ya esté o no eterificado o esterificado, o grupo amino, respectivamente.

La reacción se puede efectuar en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano o éter dietílico, mediante hidruros metálicos, por ejemplo $LiAlH_4$ o $NaBH_4$, si es necesario junto con $AlCl_3$.

El grupo alquenilo o átomo de halógeno posiblemente presentes en Y_1' y/o R_2 se puede convertir de forma conocida, por ejemplo de la forma antes descrita, en un grupo hidroxilalcohilo, grupo aminoalcohilo, grupo amino o grupo hidroxi, ya esté o no eterificado o esterificado, respectivamente.

Por ejemplo, la N-adamantil-1-acrilamida se puede reducir a 1-N-propilaminoadamantano haciendo reaccionar con $LiAlH_4$ la sustancia disuelta en éter.

Los compuestos de fórmula I se pueden convertir

de manera usual en sus sales. Por ejemplo, se puede agitar una solución en, por ejemplo, éter, con una solución acuosa de un ácido, tras lo cual se puede obtener de la capa acuosa la sal correspondiente.

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar también según métodos conocidos para la preparación de este tipo de compuestos, y según métodos análogos a los mismos.

Dichas sustancias se pueden preparar, por ejemplo, reemplazando un átomo de hidrógeno del grupo amino de la 1-adamantilamina por el grupo Y_1', de la forma antes descrita para Y_2.

Dichos compuestos se pueden obtener también reduciendo de forma conocida un compuesto de fórmula VII, en la que Y_1' representa un átomo de hidrógeno. Dicha reacción se puede efectuar, por ejemplo, de la forma antes descrita.

Los compuestos de fórmula VII se pueden preparar según métodos conocidos para la preparación de este tipo de compuestos, o según métodos análogos a los mismos.

En el caso de que Y_1' represente un átomo de hidrógeno, los compuestos de fórmula VII se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar 1-bromoadamantano o 1-hidroxiadamantano en ácido sulfúrico, si se desea, diluído con un disolvente inerte, por ejemplo ácido acético o éter di-terc-butílico, con un compuesto de fórmula R_2CN, donde R_2 tiene el mismo significado que en la fórmula IV.

Los compuestos de fórmula VII, en la que Y_1' re

presenta un átomo de hidrógeno, se pueden preparar también haciendo reaccionar adamantano, en ácido sulfúrico y terc-butanol, si se desea, diluído con un disolvente inerte, por ejemplo ciclohexano, con un compuesto de fórmula R_2CN, donde R_2 tiene el mismo significado que en la fórmula IV.

Los compuestos de fórmula VII se pueden preparar también, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un anhidrido de ácido de fórmula VIII, o un halogenuro de ácido de fórmula IX, en las cuales fórmulas R_2 tienen el mismo significado que en la fórmula IV.

Se ha descrito antes la forma en que se pueden preparar los compuestos según la presente invención, introduciendo en 1-aminoadamantano primero un sustituyente Y_1', y luego el grupo Y_2. Sin embargo, también se pueden preparar compuestos según la presente invención introduciendo el grupo Y_1' en 1-$N(Y_2)$-aminoadamantano.

Los compuestos según la presente invención se pueden usar para combatir infecciones por virus en el hombre y animales. Los compuestos se administran preferiblemente cuando se han tratado como preparaciones farmacéuticas o veterinarias, por ejemplo tabletas, cápsulas, píldoras, tabletas revestidas, supositorios, polvos, gránulos, pastas y líquidos para inyección. Los líquidos para inyección pueden ser tanto soluciones como suspensiones.

Las formulaciones se pueden preparar según métodos conocidos para la preparación de preparaciones farmacéuticas y veterinarias. Las preparaciones se pueden preparar, por ejemplo, mezclando o disolviendo uno o más compuestos según la presente invención, con o en materiales

sólidos o líquidos usuales, si se desea, al tiempo que se añaden sustancias auxiliares, por ejemplo tampones, agentes aglutinantes y agentes dispersantes, sustancias tensoactivas, agentes espesantes, agentes lubricantes y conservadores, y, si se desea, junto con otras drogas y/o productos nutritivos y/o vitaminas y/o sustancias para dar sabor y/o colorantes.

Como materiales vehículo se pueden usar, por ejemplo, agua, glicerina, yeso, fosfato cálcico, lactosa y azúcar en polvo (sacarosa), o mezclas de dichas sustancias. El uso de azúcares como materiales vehículo tiene la ventaja de que dichas sustancias tienen un sabor agradable.

Las tabletas y tabletas revestidas pueden contener, además, agentes de hinchamiento, que facilitan la desintegración del preparado en agua. Como tales se pueden usar, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz, raíz de flecha (amylum marantae), carboximetilcelulosa. Además, se pueden usar lubricantes, por ejemplo talco, estearato de magnesio y estearato cálcico.

Como conservadores se pueden añadir compuestos, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo y alcohol bencílico. Como sustancias tensoactivas se pueden usar, por ejemplo, mono-, di- o triésteres de, por ejemplo, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido ricinoleico y ácido de aceite con un polialcohol, por ejemplo sorbitan, manitas, manida y glicerina, y, además, derivados polioxietilenados de, entre otros, dichos ésteres.

Con el fin de que la presente invención se pue-

da efectuar más fácilmente, se describirá ahora con más detalle, con referencia a los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 1.- Solución para inyección.

100 g de 1-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano-HCl
1,80 g de p-hidroxibenzoato de metilo
0,20 g de p-hidroxibenzoato de propilo
9,0 g de cloruro sódico
4,0 g de polisorbato 80 U.S.P.
agua hasta 1000 ml

Ejemplo 2.- Tableta

200 mg. de 1-N-etil-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano-HCl
335 mg de lactosa
60 mg de almidón de patata
25 mg de talco
5 mg de estearato de magnesio
5 mg de gelatina

Ejemplo 3.- Supositorio

200 mg de 1-N-etil-N-(2-aminoetil-1)-aminoadamantano
1500 mg de masa de supositorios

Ejemplo 4.- Preparación de líquido para inyección

Se disolvieron en 500 ml de agua, para inyección, 1,80 g de p-hidroxibenzoato de metilo, 0,20 g de p-hidroxibenzoato de propilo y 9,0 g de cloruro sódico. Se añadieron a la solución otros 300 ml de agua para inyección, tras lo cual se enfrió a 30ºC. A la solución re-

sultante se añadió una solución de 4,0 g de polisorbato 80 U.S.P. en agua para inyección, a 40ºC. La mezcla se agitó hasta obtener un líquido homogéneo, y luego se enfrió a 20ºC. Se ajustó el pH a de 6,9 a 7,1, con ácido clorhídrico 0,1 N p.a., tras lo cual se llevó la solución a 1000 ml con agua para inyección. Se filtró la solución a través de vidrio filtrante Jena G3, se esterilizó en autoclave (30 min a 110ºC), y se enfrió a temperatura ambiente, mientras se agitaba bajo condiciones asépticas.

Se esterilizaron 100 g de 1-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano-HCl, que tenía un tamaño de partícula de 1 a 10 m/u, por calentamiento en seco a 150ºC durante 1 hora. Después de enfriar, se disolvió la sustancia en 800 ml del líquido preparado según la anterior receta. La solución se llevó a 1000 ml con el mismo líquido, se agitó hasta obtener un líquido homogéneo, y se dosificó en ampollas de 2 ml.

Ejemplo 5.- Preparación de tableta

Se mezclaron 200 g de 1-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano-HCl, 335 g de lactosa y 30 g de almidón de patata, hasta obtener una mezcla homogénea. La mezcla se humedeció con una solución al 10% de gelatina en agua. La masa humedecida se granuló y secó a 45ºC, tras lo cual se volvió a granular la masa. Luego se mezclaron los gránulos con 25 g de talco, 5 g de estearato y 30 g de almidón de patata. La mezcla resultante se comprimió en tabletas de 650 mg.

Ejemplo 6.- Preparación de tableta revestida

La preparación de tabletas revestidas se efectuó

de la misma forma que la de tabletas. Esta vez no se hicieron tabletas planas, sino biconvexas, en las que se dispuso una capa de azúcar y una capa de glaseado.

Ejemplo 7.- Preparación de supositorio

200 g de 1-N-etil-N-(2-aminoetil-1)-aminoadamantano, tamizados por un tamiz de 149 micras de abertura, se añadieron con agitación a 1500 g de masa para supositorios, calentada a 37ºC. Después de formada una pasta homogénea, la mezcla se dosificó en moldes para supositorios, de 1,5 ml.

Ejemplo 8.- 1-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano-HCl

Una solución de 1 g de glicolaldehido en 10 ml de agua, y luego 2 g de Pd/C (10%), se añadieron a una solución de 1,49 g de 1-aminoadamantano en 50 ml de etanol. La mezcla se calentó durante 24 horas en un autoclave, a una presión de hidrógeno de 15 atm. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter. Después de secar la capa de éter, la anterior sustancia se precipitó introduciendo cloruro de hidrógeno. Punto de fusión, tras recristalización con acetona/metanol, 110ºC.

Ejemplo 9.- 1-N-etil-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano

Se hirvió durante 1 hora 1,0 g de clorhidrato de 1-N-(2-hidroxietil-1)-aminoadamantano, con 0,4 g de acetato sódico anhidro, en 20 ml de anhidrido acético. Después se evaporó el residuo a sequedad y, para eliminar todo el anhidrido acético se disolvió en tolueno, y se evaporó a sequedad unas pocas veces. El producto de reac-

ción se disolvió en 10 ml de éter absoluto, tras lo cual se filtró la solución y se añadió, gota a gota, a una solución de 0,76 g de $LiAlH_4$ en 20 ml de éter absoluto, tras lo cual se añadieron otros 15 ml de éter absoluto. La mezcla se hirvió durante 19 horas, y luego se descompuso, mientras se enfriaba con hielo, con 3 ml de H_2O + 0,2 ml de NaOH al 50%. El precipitado se filtró por succión, se secó el filtrado sobre Na_2SO_4, y luego se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 0,81 g de un aceite que cristalizó lentamente, formando agujas largas. Punto de fusión, 34 a 36,5ºC.

Ejemplo 10.- Ester difenilacético de 1-N-(2-hidroxietil-1)-N-etilaminoadamantano-HCl

Se disolvieron 2,16 g de 1-N-(2-hidroxietil-1)-N-etilaminoadamantano en 28 ml de benceno absoluto. Se añadieron a la solución, en una sola porción, 2,3 g de acetilcloruro de difenilo, disueltos en 28 ml de benceno. La mezcla de reacción se hirvió durante 5 horas, excluyendo la humedad. Después de evaporar a sequedad bajo vacío, se obtuvieron 2,4 g de una espuma blanca y dura como producto de reacción. La sustancia se cristalizó con acetato de etilo/éter absoluto. Rendimiento, 3,92 g.

Ejemplo 11.- 1-N-(D-gluco-2,3,4,5,6-pentahidroxietil-1)-aminoadamantano-HCl

Se disolvieron 4,5 g de 1-adamantilamina en 60 ml de etanol al 95%, y se mezclaron con una solución de 10,8 g de D-glucosa en 30 ml de agua. A la solución resultante se añadieron 3 g de Pd/C al 10%. La mezcla se calen

tó a aproximadamente 70ºC durante 40 horas, en un autoclave de 1 litro, con una presión de hidrógeno de 50 a 60 atm. Después se evaporó la mezcla de reacción bajo vacío. El residuo se mezcló con agua, tras lo cual se filtró la mezcla. El residuo se secó en un desecador de vacío, se disolvió luego en etanol absoluto, y se descoloró con carbono. Después de evaporar el alcohol, se obtuvo un líquido como jarabe del que se obtuvieron 2,52 g de sólido, tras mezclarlo con éter.

Ejemplo 12.- 1-N-etilaminoadamantano-HCl

Se dispusieron 35 ml de éter absoluto y 0,85 g de $LiAlH_4$ en un matraz de fondo redondo, provisto de un dispositivo de extracción continua de sustancias sólidas. Se introdujeron 2,14 g de 1-acetamidoadamantano en el dispositivo de extracción. La mezcla se hirvió durante 16 horas en el matraz de fondo redondo. Después se descompuso la mezcla de reacción con 3 ml de agua. Se obtuvo un precipitado que se filtró por succión y se lavó con 5 x 20 ml de éter caliente. El filtrado y líquidos de lavado se acidificaron con HCl gaseoso seco. El 1-N-etilaminoadamantano-HCl se separó en forma cristalina. Rendimiento, 2,16 g. Punto de fusión, 188ºC.

Ejemplo 13.- 1-N-(2-aminoetil-1)-N-etilaminoadamantano. 2HCl

Una mezcla de 16,5 g de 1-N-etiladamantilamina, 8,3 g de trietilamina, 6,2 g de cloroacetonitrilo y 100 ml de acetonitrilo acuoso se hirvió durante 3 horas. Después de dejar reposar durante la noche, se separó por fil

tración un precipitado de N-etil-1-adamantilamina-HCl. El filtrado se evaporó a sequedad bajo vacío, y el residuo se agitó con 50 ml de agua + 5 ml de solución de hidróxido sódico al 50% + 50 ml de éter. Las capas se separaron, tras lo cual se extrajo la capa acuosa dos veces con 50 ml de éter. Las capas de éter se lavaron con agua, y luego se agitaron en HCl dos veces, con 40 ml. Las capas de ácido se lavaron con éter, y luego se hicieron alcalinas con solución de hidróxido sódico. La capa aceitosa resultante se separó, y la capa acuosa se extrajo otras dos veces con éter. La capa de éter, junto con la capa aceitosa, se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. Después de evaporación del éter, se destiló el residuo.

La fracción de intervalo de ebullición de 102 a 116ºC se disolvió en 30 ml de éter absoluto. A dicha solución se añadieron 8 ml de HCl alcohólico 2,8 N. Precipitó inmediatamente una sustancia blanca que se separó por filtración. Rendimiento, 5,35 g de N-cianometil-N-etil-1-adamantilamina-HCl. Punto de fusión, 189 a 191ºC (con descomposición).

Se disolvieron 4,7 g de esta sal de HCl en 40 ml de agua, se hizo alcalina la solución con solución de hidroxido sódico, y se extrajo con éter. Los extractos en éter se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se evaporaron hasta 30 ml. La solución se añadió gota a gota, con agitación y en 15 min, a una solución de 2,1 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter absoluto. La mezcla se hirvió durante 6 horas, y luego se descompuso con 7 ml de agua, mientras se enfriaba con hielo. Después de dejar la reposar durante 1 hora a temperatura ambiente, el pre-

cipitado se filtró por succión. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 9 ml de HCl alcohólico 8 N, y se añadieron 50 ml de éter absoluto. El producto cristalino se separó por filtración, se recristalizó con 110 ml de alcohol absoluto. Rendimiento, 2,7 g. Punto de fusión, 247 a 251ºC (con descomposición).

Ejemplo 14.- 1-N-(2-hidroxietil-1)-N-etilaminoadamantano

Se disolvieron 3,3 g de aminoclorhidrato de 1-N-etiladamantilo en una mezcla de 50 ml de etanol y 15 ml de NaOH 1,030 N. En la solución resultante se introdujo una corriente de óxido de etileno, a 50ºC, durante aproximadamente 3 horas. Después se evaporó la mezcla de reacción, bajo vacío, hasta 10 ml. Después de añadir 50 ml de agua, la mezcla se extrajo 6 veces con 25 ml de éter. El extracto se lavó con 3 veces 30 ml de agua, se secó sobre Na_2SO_4, y se acidificó con HCl gaseoso seco. Rendimiento, 3,6 g. Punto de fusión, 327 a 329ºC.

Ejemplo 15.- 1-N-(D-gluco-2-acetamido-3,4,5,6-tetrahidroxihexil-1)-aminoadamantano

De forma completamente análoga a la descrita para el 1-N-(D-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-aminoadamantano, se copularon con reducción 5,5 g de adamantilamina y 13 g de N-acetil-D-glucosamina. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta 20 ml, y se hizo alcalina con 3 ml de NaOH al 50%. El sólido resultante se filtró con succión, se lavó con agua, y se trató como en el Ejemplo 11. Rendimiento, 2,48 g.

Ejemplo 16.- 1-N-(D-gluco-2-amino-3,4,5,6-tetrahidroxi-hexil-1)-aminoadamantano

Se disolvieron 900 mg (2,5 mmoles) de (1)-adamantil-2-desoxi-2-acetamido-D-glucamina en 20 ml de HCl 2 N. La solución se trató a reflujo durante 9 horas. La mezcla de reacción, que se descoloró mediante norit, se evaporó después a sequedad bajo vacío, y el residuo resultante (900 mg) se disolvió en 15 ml de agua, y se hizo fuertemente alcalino con NaOH al 50%. Por extracción con éter y acidificación del extracto, se obtuvo el diclorhidrato de (1)-adamantil-2-desoxi-2-amino-D-glucamina, como sustancia sólida. Rendimiento, 220 mg (25%).

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el 5 de Septiembre de 1.964, bajo el número 6410363, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

1.- Un método para preparar nuevos compuestos de adamantano, caracterizado porque se preparan derivados de 1-aminoadamantano de fórmula I y sus sales, en cuya

fórmula Y_1 representa un átomo de hidrógeno un grupo alcohilo con posiblemente un grupo hidroxilo posiblemente eterificado o esterificado o un grupo amino posiblemente acilado e Y_2 representa un grupo alcohilo con un grupo amino posiblemente acilado y/o uno o más grupos hidroxilos posiblemente eterificados o esterificados, de acuerdo con métodos que son en sí conocidos para la preparación de este tipo de compuesto y de acuerdo con métodos análogos a ellos.

2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo alcohilo representado por Y_1 contiene 1 a 4 átomos de carbono y el grupo alcohilo representado por Y_2 contiene 2 a 6 átomos de carbono.

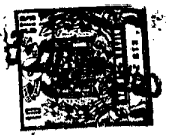
3.- Un método según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, en la que Y_1' representa el mismo grupo que Y_1 en la fórmula I o un grupo similar sustituído con un sustituyente tal que pueda obtenerse de él un grupo como el representado por Y_1, es alcohilado e Y_1' en el producto de reacción es convertido en Y_1.

4.- Un método según la reivindicación 3, caracterizado porque un compuesto de fórmula I es alcohilado con un compuesto de fórmula III, en la que X representa un átomo de oxígeno o un grupo imino y R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo esterificado o no esterificado, un grupo carboxilamido, un grupo ciano o un grupo alcohilo posiblemente insaturado, cuyo grupo alcohilo puede contener 1 o más átomos de halógeno, grupos carboxilo esterificados o no esterificados, grupos carboxilamido, grupos ciano, grupos aldehido, grupos ceto, grupos hidroxilo ete

rificados o no o esterificados o no y átomos de halógeno, grupos ceto o grupos aldehido, grupos carboxilo esterificados o no esterificados, grupos carboxilamido, grupos ciano o grupos alquenilo posiblemente presentes en el producto de reacción, son convertidos en uno o más grupos hidroxilo eterificados o esterificados o grupos carbinol, grupos amino o grupos alcohilamina o en un grupo alcohilo.

5.- Un método según la reivindicación 3, caracterizado porque un compuesto de fórmula II es alcohilado con un compuesto de fórmula IV, en la que Hal representa un átomo de halógeno, R_1 tiene el mismo significado que en la fórmula III y R_2 representa un grupo $-\overset{H}{\underset{OH}{C}}-R_1$ posiblemente eterificado o esterificado, un grupo $-\overset{H}{\underset{NH}{C}}-R_1$ acilado o un grupo $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_1$, en los que R_1 tiene el mismo significado que en la fórmula III y un átomo de halógeno, un grupo ceto o un grupo aldehido, un grupo carboxilo esterificado o no esterificado, un grupo carboxilamido, un grupo ciano o un grupo alquenilo posiblemente presentes en el producto de reacción es convertido en un grupo hidroxilo posiblemente eterificado o esterificado, un grupo carbinol, un grupo alcohilamina, un grupo amino o un grupo alcohilo.

6.- Un método según la reivindicación 3, caracterizado porque un compuesto de fórmula II es alcohilado con un compuesto de fórmula VI, en la cual R_3 y R_3' tienen los mismos significados que R_1 en la fórmula III y R_4 representa un grupo carboxilo esterificado o no esterifi-



cado, un grupo carboxilamido, un grupo ciano, un grupo ceto o un grupo aldehido y el grupo carboxilo esterificado o no esterificado, el grupo carboxilamido, el grupo ceto, el grupo aldehido o el grupo ciano y un átomo de halógeno posiblemente presente en el producto de reacción es convertido en un grupo hidroxilo esterificado o no o eterificado o no, un grupo carbinol, un grupo alcohilo, un grupo amino o un grupo alcohilamino.

7.- Un método según la reivindicación 3, caracterizado porque 1-aminoadamantano es alcohilado por reducción.

8.- Un método según la reivindicación 7, caracterizado porque 1-aminoadamantano es alcohilado por reducción con un compuesto de fórmula 5, en la que R_1' y R_1'' representan los mismos grupos que R_1 en la reivindicación 4 con la excepción de un grupo aldehido, n = 0 o 1 y Z representa un grupo hidroxilo posiblemente eterificado o esterificado o un grupo amino posiblemente acilado, cuando n = a 1 y un átomo de oxígeno con doble enlace cuando n = a 0 y átomos de halógeno, grupos ceto, grupos carboxilos esterificados o no esterificados, grupos carboxilamido, grupos ciano o grupos alquenilo posiblemente presentes en el producto de reacción son convertidos en grupos hidroxilos esterificados o no o eterificados o no, grupos carbinol, grupos amino, grupos alcohilo o grupos alcohilamino, respectivamente.

9.- Un método según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula VII, en la que Y_1' tiene el mismo significado que en la reivindicación 3 y R_2 tiene el mismo significado que en

la reivindicación 5 y se convierte en grupos alquenilo o átomos de halógeno posiblemente presentes en el producto de reacción en grupos hidroxilo eterificados o no o esterificados o no, grupos carbinol, grupos amino, grupos alcohilo o grupos alcohilamino.

10.- Un método según la reivindicación 9, caracterizado porque se utiliza un hidruro metálico como agente de reducción.

11.- Un método de preparar composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos de fórmula I o una sal de los mismos, en cuya fórmula Y_1 e Y_2 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, son mezclados con o disueltos en materiales vehículos sólidos o líquidos.

12.- Un método de preparar preparaciones veterinarias, caracterizado porque uno o más compuestos de fórmula I o una sal de los mismos, en la que Y_1 e Y_2 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, son mezclados con o disuelto en materiales vehículos sólidos o líquidos.

13.- Un método de preparar composiciones farmacéuticas, caracterizado porque las mismas contienen un compuesto de fórmula I, en la cual Y_1 e Y_2 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1.

14.- Un método para preparar composiciones veterinarias, caracterizado porque las mismas contienen un compuesto de fórmula I, en la que Y_1 e Y_2 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1.

15.- Un método para preparar nuevos compuestos de adamantano.

317074 23

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

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

Madrid, 23 OCT. 1965

P. A.

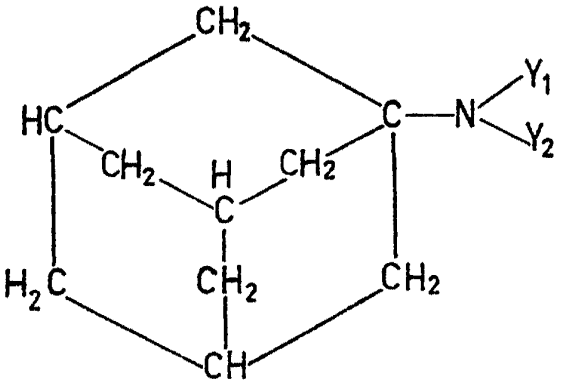
Alberto de Elzaburu
Por Poder

G.D.S.

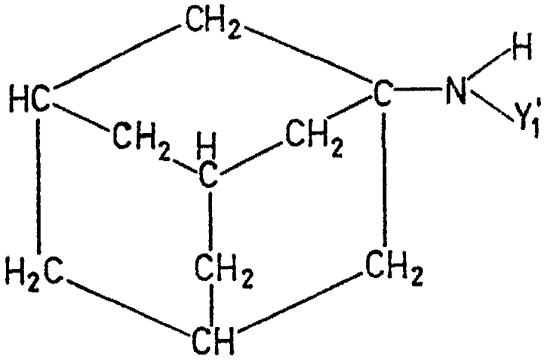
VARIABLE

23 OCT 1963

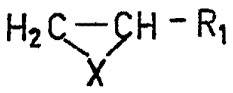
317074



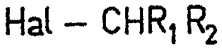
I



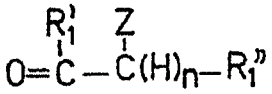
II



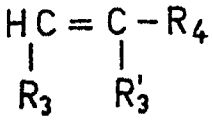
III



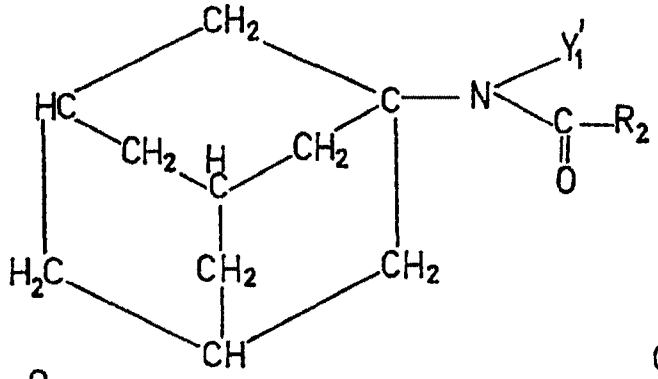
IV



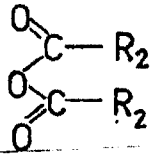
V



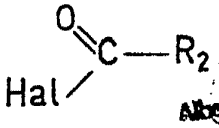
VI



VII



VIII



IX

Alberto de Elzaburu
Por Poder