



Case 4-2504 ¹

348.511

Int. Cl.⁴ C07C 85/147 // A61K 31/13

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

a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en
BASILEA (Suiza), por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
OCTAHIDRO-1,2,4-METENOPENTALENIL-(5)-AMINA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la preparación de nuevas aminas policíclicas
con propiedades valiosas farmacológicamente, estas aminas
como tales y sus sales, así como medicamentos, que contie-
nen este nuevo compuesto o sus sales.

Se ha hallado sorprendentemente, que la octahidro-
1,2,4-metenopentalenil-(5)-amina no conocido hasta el pre-
sente, de la fórmula I

10.



(I)



- y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen una actividad antivirica sobresaliente y al propio tiempo son relativamente poco tóxicos. Son apropiados, como materias activas para agentes para el tratamiento de enfermedades de virus. La actividad antivirica se demuestra en ensayo de animales en tipos de virus diferentes. La nueva amina es además un producto intermedio importante para la preparación de productos farmacéuticos y materias activas para combatir parásitos.
- 5.
10. Para la preparación, según la invención, de la amina de la fórmula I se descompone un derivado funcional apto para reacción del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carboxílico o este mismo ácido según el procedimiento de Hofmann, Curtius o Lossen. La amina obtenida
15. puede transformarse con ácidos apropiados en las sales tolerables farmacéuticamente.
- Como derivados funcionales, aptos para reacción, pueden entrar en consideración para la descomposición según Hofmann, la amida, para la descomposición según Curtius
20. la azida y para la descomposición de Lossen el ácido hidroxámico, sus sales o derivados O-acílicos.
- La descomposición de amida de ácido según Hofmann se efectúa al calentar la amida de ácido carboxílico en presencia de un agente cesor de bromo o cloro, en presencia
25. de un hidróxido alcalino o alcalino metálico o de un ácido.



Para la preparación de la octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-amina de la amida de ácido carboxílico correspondiente se prefiere la modificación según Jeffrey, Houben-Weyl 11/1 861 (1957), según la cual se calienta la amida con un agente cesor de bromo o cloro, en especial con bromo en presencia de un alcanolato alcalino metálico.

5.

Para la descomposición usual de amida de ácido se utiliza como disolvente agua. El procedimiento modificado se realiza en un alcohol, en especial en metanol o etanol.

10.

Como alcanolatos alcalinos metálicos se utiliza los alcanolatos que corresponden al alcohol utilizado como disolvente, por ejemplo acetilato sódico, etilato sódico, etilato potásico o metilato potásico. El éster de ácido carbámico (uretano) así obtenido, puede hidrolizarse en forma básica o

15.

ácida. Para la hidrólisis alcalina a favorecer son apropiadas las bases inorgánicas, por ejemplo los hidróxidos alcalinos y alcalino metálicos.

20.

Para la hidrólisis ácida pueden entrar en consideración como por ejemplo, los hidrácidos, el ácido acético glacial, los ácidos acéticos halogenados o mezclas de tales ácidos entre sí. Como disolvente para hidrólisis pueden utilizarse alcoholes, por ejemplo metanol o etanol, agua o mezclas de alcohol-agua.

25.

En la descomposición de la azida según Curtius se transforma o el ácido carboxílico en el cloruro de ácido



- carboxílico, que se hace reaccionar luego con una azida alcalino metálica, por ejemplo con azida sódica, para formar la azida de ácido carboxílico deseada; o uno de los ésteres alquílicos, como el éster metílico o etílico se
5. transforma con hidrato de hidrazina y ácido nitroso, de preferencia en presencia de un disolvente o diluyente, directamente en la azida de ácido carboxílico. La descomposición de la azida o amina puede efectuarse directamente por ejemplo mediante acción de ácido trifluoroacético. Sin
10. embargo es ventajoso transformar la azida mediante descomposición térmica en un disolvente inerte frente a los participantes en la reacción, por ejemplo hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno, xilenos, éteres de alto punto de ebullición, como dioxano, primero en el isocianato, al
15. aislar éste y luego hacer reaccionar a) con un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, tercibutanol, etc., o b) con ácido acético glacial y anhídrido de ácido acético. En el primer caso se obtiene como producto reaccional el éster de ácido carbámico (uretano), correspondiente al alcohol utilizado, que, como se ha descrito anteriormente, puede hidrolizarse para formar la amina, En el caso b) se obtiene como producto reaccional la amina acetilada, que se transforma mediante hidrólisis alcalina en la base libre.
- 20.

25. El ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carboxílico puede obtenerse según el procedimiento descrito por



- H.K. Hall (J.Org.Chm. 25, 42 (1960)) mediante reacción de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (2,5-norbornadieno) con acrilitrilo en presencia de acetato cúprico y a continuación hidrólisis alcalina del cianuro octahidro-1,2,4-metenopentalenílico-(5).
- 5.

- Los nuevos agentes según la invención para el tratamiento de enfermedades de virus contienen como materia activa la octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-amina y/o por lo menos una sal de la misma tolerable farmacéuticamente en una forma de aplicación usual para la administración oral, rectal, local o parentérica.
- 10.

- Como sales tolerables farmacéuticamente son apropiadas aquellas con ácidos inorgánicos y orgánicos, que en las dosificaciones que entran en consideración no muestran ninguna acción particular fisiológica, pero que ejercen una acción deseada, por ejemplo una acción antibacterica o fungistática. Como materias activas pueden entrar en consideración junto a las aminas libres, las sales tolerables farmacéuticamente con ácidos, por ejemplo las sales con el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicí-
- 15.
- 20.
- 25.



lico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico o el ácido embónico.

- Las formas unitarias de dosis para la administración oral contienen como materia activa de preferencia entre
5. 10% y 90% de octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-amina o una de sus sales tolerables farmacéuticamente. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se mezcla la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, magnita,
 10. almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvos de laminaria o polvos de pulpa cítrica, derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de peso moleculares apropiados y la mezcla se prensa para formar tabletas o núcleos de grageas.
 15. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener todavía, por ejemplo goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes fácilmente fluidificables. A estos recubrimientos se puede
 20. adicionar colorantes, por ejemplo para indicar diferentes dosis de materia activa.

- Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de la octahidro-1,2,4-
- 25.



- metenopentalenil-(5)-amina o una de sus sales apropiadas, tolerables farmacéuticamente con una base grasa neutra, o también cápsulas rectales de gelatina, que contiene una combinación de la materia activa o de una de sus sales apropiadas con polietilenglicoles de peso molecular apropiado.
- 5.

- Las ampollas para la administración parentérica, en especial intravenosa, intramuscular o subcutánea contiene la octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-amina o una de sus sales acuosolubles, tolerables farmacéuticamente en una concentración de preferencia de 0,5 a 10%, eventualmente junto con agentes de estabilización apropiados y sustancias tampón, en solución acuosa.
- 10.

- Como otras formas de aplicación pueden entrar en consideración en especial para el tratamiento de infecciones de virus, los jarabes, así como aerosoles, y para el tratamiento local de enfermedades de virus, las pomadas y polvos, Todas estas formas de aplicación pueden prepararse bajo utilización de los aditivos, diluentes y vehículos usuales.
- 15.

- A continuación se indica una receta para la preparación de tabletas y grageas:
- 20.

- a) 250 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-amina, se mezclan con 175,80 gramos de lactosa y 169,70 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico y se granula
- 25.



por un tamiz. Tras el secado se mezcla 160 gramos de almidón de patata, 200 gramos de talco, 2,50 gramos de estearato magnésico y 32 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 25 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar previstas, en caso deseado con hendiduras de partición para regular la dosificación.

- b) se prepara un granulado a partir de 250 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de octahidro-1,2,4--
10. metenopentalenil-(5)-amina, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico, que tras el secado se mezcla con 56,60 gramos de anhídrido silícico coloidal, 165 gramos de talco, 20 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos de estearato magnésico y se prensa
15. para formar 10.000 núcleos de gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 200 gramos de talco, 6 gramos de goma laca, 10 gramos de goma arábiga, 0,22 gramos de colorante y 1,5 gramos de anhídrido titánico y se secan. Las
20. grageas obtenidas pesan cada una 140 mg y contienen 25 mg de materia activa cada una.

Los Ejemplos siguientes describen la preparación de la nueva amina de la fórmula I. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1.

1: Fase:

5. 10 gramos de éster etílico del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carboxílico, 40 cc de una solución amoniacal acuosa al 25% y 5 cc de metanol se calientan en un autoclave a 140° durante 10 horas. El producto reaccional se libera en el vacío de trompa de agua de las partes volátiles. El residuo se trata con 25 cc de acetona, se filtra y recristaliza en agua. La amida del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carboxílico obtenida tiene el punto de fusión de 160-1 69° (descomposición).

2: Fase:

15. 16,3 gramos de amida del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carboxílico se disuelven en 500 cc de metanol. Luego se adiciona 11 gramos de metilato sódico y la solución se enfría a 5°. Se adiciona 16 gramos de bromo se deja reposar durante 30 minutos y a continuación se calienta durante 45 minutos al baño de vapor. Luego se adiciona ácido acético, hasta que la mezcla neutraliza y todos los productos volátiles se eliminan en el evaporador. El residuo se sacude con 100 cc de agua. El agua se decanta, el residuo no disuelto se trata con 250 cc de éter de petróleo, se deja reposar durante algunas horas y se filtra. Le filtrado



- se concentra, el residuo oleoso se destila y tiene el punto de ebullición de $97-101^{\circ}/0,02$ Torr. El éster metílico del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carbámico cristaliza y posee tras la recristalización en éter de petróleo
5. el punto de fusión $84-86^{\circ}$.

3ª Fase:

- 29 gramos de éster metílico del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carbámico se calientan hasta ebullición
10. con 42 gramos de hidróxido potásico en 50 cc de agua y 200 cc de éter monometílico de dietilenglicol como disolvente. Luego se destilan lentamente 35 cc de agua, el punto de ebullición de la solución asciende al final a 125° . A continuación se calienta hasta ebullición durante 8 horas. La
15. mezcla se vierte en 600 cc de agua y la solución se extrae 5 veces con 80 cc de éter cada vez. Los extractos de éter reunidos se lavan 2 veces con 20 cc de solución saturada de cloruro sódico, cada vez y luego se seca sobre sulfato sódico. Tras eliminar el éter, la destilación a $82-84^{\circ}/12$ Torr produce
20. 18,3 gramos de un producto oleoso. Esta amina está todavía impurificada con éter monometílico de dietilenglicol y se purifica sobre el clorhidrato.

- 221 gramos de la amina bruta se disuelven en 1,5 litros de éter seco y se introduce en la solución a 0° ácido
25. clorhídrico hasta que no se origina más precipitación de



clorhidrato. El clorhidrato de octahidro-1,2,4-metanopentalenil-(5)-amina separado se lava con éter, se seca en vacío y tiene el punto de fusión: 265-270°.

- 117 gramos de clorhidrato de octahidro-1,2,4-metanopentalenil-(5)-amina se disuelven en 100 cc de agua y se sacuden con 200 cc de lejía de sosa 4n. La amina precipitada se extrae 4 veces con 150 cc de éter cada vez y la solución eté-rica se seca con sulfato sódico. Tras la eliminación del éter y destilación se obtiene la amina pura como líquido in-10. coloro. La octahidro-1,2,4-metanopentalenil-(5)-amina tiene el punto de ebullición 81/83°/12 Torr, n_D^{20} : 1,5160.

EJEMPLO 2.

15. 1ª Fase:
- 164 gramos de ácido octahidro-1,2,4-metanopentalenil-(5)-carboxílico, 1000 cc de benceno y 4 cc de piridina se calienta débilmente en el baño de vapor. Luego se adiciona a gotas en el término de 15 minutos 250 gramos de cloruro de tionilo de forma que la reacción del mismo avanza bajo gene-20. ración de SO₂. Tras finalizar la adición se calienta todavía durante 15 minutos al baño de vapor. Luego se elimina todo producto líquido en vacío de trompa de agua. Se adiciona al residuo 200 cc de éter de petróleo, se deja reposar durante 25. 30 minutos y se filtra. El disolvente se elimina en el evapo-



rador. El clorhidrato del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carboxílico destila a $63-65^{\circ}/2$ Torr (162,7 gramos 88,5%).

2ª Fase:

- 5.
- 93,6 gramos de azida sódica se disuelven en 1720 cc de acetona acuosa al 50% y la solución se enfría a 0° . Luego se adiciona en el término de 5 minutos a 10 minutos, 90 gramos de cloruro ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carboxílico. La temperatura en el recipiente reaccional se mantiene de 0 a 2° mediante refrigeración exterior. Tras finalizar la adición se agita a 0° durante 50 minutos, todavía. La solución se extrae primero con 1000 cc de benceno enfriado con hielo y luego 2 veces más con 200 cc de benceno enfriado con hielo. A continuación los extractos de benceno reunidos se secan de 0 a 5° con cloruro cálcico finamente pulverizado. La solución de la azida de ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carboxílico filtrada del cloruro cálcico se calienta al baño de vapor durante $2\frac{1}{2}$ horas. Con ello se elimina nitrógeno y la solución se espuma. Luego se destila el benceno.
- 10.
- 15.
- 20.
- El isocianato octahidro-1,2,4-metenopentalenílico-(5) tiene el punto de ebullición $70-75^{\circ}/3$ Torr.

3ª Fase:

- 25.
- 16,1 gramos de isocianato octahidro-1,2,4-metenopenta-



- lenílico-(5) se calienta hasta ebullición durante 100 minutos en una mezcla de 25 cc de ácido acético y 15 cc de anhídrido de ácido acético. Tras finalizar el desarrollo de CO₂ se destilan 35 cc del disolvente y el residuo se vierte en
5. 100 cc de agua y a continuación se agita durante 3 horas. El producto cristalino, precipitado se fija en 175 cc de éter, la solución etérica se lava con 15 cc de agua y se seca con sulfato sódico. Tras eliminación del éter, se destila el residuo a 120-125^o/0,05 Torr. La acetamida octahidro-
10. 1,2,4-metenopentalenilica-(5) cristaliza y tiene el punto de fusión 77-80^o.

4^a Fase:

- 26,5 gramos de la acetamida de octahidro-1,2,4-metenopentalenilo-(5), disuelta en 200 cc de éter monometílico de
15. dietilenglicol, se calienta hasta ebullición con una solución de 42 gramos de hidróxido potásico en 50 cc de agua. Se destila lentamente 35 cc de agua y luego la mezcla se calienta durante 8 horas a reflujo (temperatura interior 120^o). La
20. mezcla se vierte en 600 cc de agua y la solución se extrae 5 veces con 30 cc de éter cada vez. Los extractos de éter reunidos se lavan 2 veces con 20 cc de solución de cloruro sódico saturada, cada vez y luego se seca sobre sulfato sódico. Tras eliminación del éter, la destilación a 82-84^o/12 Torr
25. produce 13,3 gramos de la amina Oleosa. Puesto que el desti-



lado todavía contiene éter monometílico de dietilenglicol, se purifica como sigue:

- 221 gramos de amina bruta se disuelven en 1,5 litros de éter seco y se hace pasar por la solución a 0°, ácido clorhídrico, hasta que no se origina más precipitación de sal. El clorhidrato de octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-amina separado se lava con éter y se seca en vacío. La elaboración del clorhidrato para formar la base libre se efectúa como se describió en la 3ª Fase del Ejemplo 1.
- 10.
- EJEMPLO 3.
15. 16,1 gramos (0,1 mol) de cloruro del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carboxílico se agita a 25° durante 80 minutos con 6,9 gramos (0,1 mol) de cloruro de hidroxilamina y 8 gramos de piridina en 50 cc de benceno. Luego la mezcla se adiciona a 200 cc de agua helada y el agua se decanta del aceite precipitado. Este se fija en éter y la solución se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el éter y el residuo oleoso se
20. trata con 150 cc de anhídrido de ácido acético y se calienta durante 15 minutos hasta ebullición. Luego se vierte en agua y se deja reposar durante 2 horas. El aceite precipitado se agota con éter, la solución de éter se seca sobre sulfato sódico, y el éter se elimina en vacío. El residuo se calienta
25. a 200° hasta finalizar el desarrollo de gas y se destila. Se



- 15 -

obtiene así el isocianato de octahidro-1,2,4-metnopentalenilo-(5) de punto de ebullición $70^{\circ}/3$ Torr. -El isocianato se elabora como se describe en las Fases 3ª y 4ª del Ejemplo 2 para formar la octahidro-1,2,4-metnopentalenil-(5)-amina.

- . -



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 18 375 /66 del 22 Diciembre de 1966.

5. 1. Procedimiento para la preparación de octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-amina de la fórmula I,



10. caracterizado porque un derivado funcional, apto para reacción del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carboxílico o este mismo ácido se descompone según el procedimiento de Hofmann, Curtius o Lossen y en caso deseado, la amina obtenida se hace reaccionar con un
15. ácido inorgánico u orgánico para formar una sal aceptable farmacéuticamente.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivado funcional, apto para reacción, del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-carboxílico, se descompone la amida según
- 20.



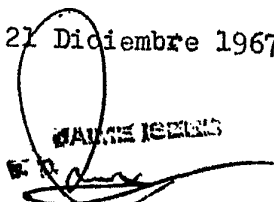
=

el procedimiento de Hofmann, la acida según el procedimiento de Curtius, o el ácido hidroxámico según el procedimiento de Lossen.

3. Procedimiento para la preparación de octahidro-
5. 1,2,4-metenopentalenil-(5)-amina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara:

Madrid, a 21 Diciembre 1967
p.a.


Firmado: JOSE RODRIGUEZ