

355740.

**Memoria descriptiva**



27 AGO. 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de N.V. PHILIPS' GLOBILAMPENFABRIEKEN

entidad / ~~de nacionalidad~~: holandesa

con domicilio en Emmasingel 29, Mindhoven, Holanda.

por: "UN METODO DE OBTENER NUEVOS DERIVADOS DE ESPIRO-  
AZATETRAMETILENO" (Clase Internacional CO7d)

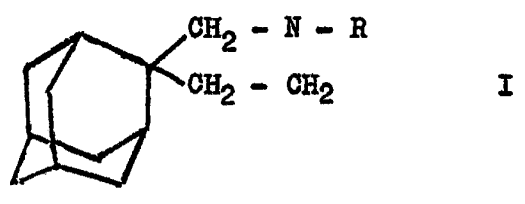


La actividad antiviral de compuestos "in vivo" puede ser determinada por medio de ensayos sobre ratones. Durante dichos ensayos, una dosis de la sustancia que ha de ser ensayada es administrada oralmente a 8 ratones por día, durante 7 días. En el primer día de administración los animales son infectados con un virus que es pulverizado en forma de niebla en jaulas en las que están alojados los ratones. Como es difícil determinar si los animales caen enfermos o no, se administra una dosis de virus tal que la totalidad de los ratones mueren durante el ensayo. En realidad, esta dosis es un múltiplo de la utilizada con una infección natural.

Los ratones que han muerto son contados dos veces por día. El número de ratones muertos y los instantes de las muertes son comparados con los datos obtenidos con un grupo de 18 ratones que habían sido infectados pero que no recibieron la sustancia que había de ser ensayada. Por medio del método de Wilcoxon puede calcularse entonces si la sustancia tiene un efecto antiviral importante.

Por medio de este ensayo se mostró la actividad antiviral, entre otros, de los 1- y 2-amino adamantanos.

Se ha encontrado que los derivados de espiroazatetrametileno de fórmula I



21 AG



5 y las sales por adición de ácidos de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables tienen una actividad antiviral muy fuerte. En la fórmula I, R es un átomo de hidrógeno, un grupo n-alcoholo que tiene hasta 3 átomos de carbono, o un grupo propargilo.

Sin embargo, se ha encontrado sorprendentemente que era imposible matar todos los ratones tratados con la dosis letal de virus. Permanecieron vivos 7 de los 8 animales.

10 Es muy notable que las sustancias ya muestran una importante actividad antiviral si son administradas únicamente en el día de infección en lugar de durante 7 días, tal como resultó de otro ensayo.

15 En un ensayo comparativo con virus de influenza A<sub>2</sub> -Japón, se ha encontrado además que las sustancias tienen una actividad antiviral que es más fuerte que la del 1-amino adamantano.

20 También son activos contra el virus, Rhino (de rinitis), tal como se ha encontrado a partir de ensayos con un cultivo de tejido.

El hecho de que no fueron muertos todos los ratones tratados puede ser una indicación de una toxicidad muy baja de las sustancias.

25 Sustancias muy activas que deberán mencionarse son 2,2-(2-azatetrametileno)-adamantano y 2,2-(n-metil-2-azatetrametileno)-adamantano, juntamente con sus sales por adición de ácido derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables.

30 Ejemplos de dichos ácidos son, entre otros, ácidos inorgánicos, tales como ácidos halohídricos, ácido



5 sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido sulfámico, ácido para-toluenosulfónico, -- ácido succínico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido -- benzoico y similares.

10 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados para combatir infecciones de virus, -- más particularmente infecciones con virus de influenza-A y virus Rhino, y notablemente para evitar infecciones -- de virus. La administración de una sustancia de acuerdo con el invento a hombres o animales puede ser iniciada -- tan pronto como haya resultado manifiesta una infección -- de virus. Se obtienen resultados satisfactorios, espe- -- cialmente si la sustancia es administrada tan pronto como 15 amenaza la infección o tan pronto como las condiciones -- climáticas hacen probable una pronta infección. Por lo -- tanto, es preferible administrar una dosis de uno de los compuestos diariamente durante los meses de invierno.

20 Como una vacunación proporciona inmunidad solo después de tres semanas, los compuestos pueden ser administrados también juntamente con una vacuna que da protección durante las primeras tres semanas después de la vacunación.

25 Los compuestos pueden ser inyectados o administrados oralmente o rectalmente. Sin embargo, se prefiere la administración oral.

30 El tratamiento para adultos es desde 50 mg hasta 500 mg por día, preferiblemente de 200 mg. Esta dosis puede ser administrada de una vez. Los niños son tratados con la mitad de una dosis. Para animales, se emplea



de la manera más común una dosis de 10 a 100 mg/kg/día -  
y preferiblemente de 40 mg/kg/día.

5 Los compuestos de fórmula I, pueden ser prepara-  
dos por métodos que son conocidos para la preparación  
de esta clase de compuestos y por métodos análogos a - -  
ellos.

10 Correspondientemente, el invento se refiere --  
también a un método de preparar nuevos derivados de espi-  
ro-azatetrametileno y está caracterizado porque compues-  
tos de fórmula I



20 y sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente acep-  
tables, en la cual fórmula R es un átomo de hidrógeno,-  
un grupo n-alcohilo que tiene hasta 3 átomos de carbono  
o un grupo propargilo, son preparados por métodos que --  
son conocidos para la preparación de esta clase de com-  
puestos o por métodos análogos a ellos.

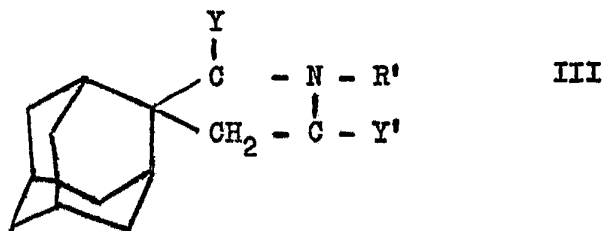
25 Así, compuestos de fórmula II





y sus sales, en que R' es un átomo de hidrógeno o un -- grupo n-alcohilo que tiene hasta 3 átomos de carbono, se obtienen reduciendo un compuesto de fórmula III

5



10

en que Y e Y' son átomos de oxígeno unidos por doble -- enlace o uno de ellos representa dos átomos de hidróge-- no. Esta reducción puede llevarse a cabo con hidruros, tales como LiAlH<sub>4</sub>, NaAlH<sub>4</sub>, o NaBH<sub>4</sub> más AlCl<sub>3</sub>, en un -- disolvente inerte, tal como éter, por ejemplo dietil -- éter, dioxano tetrahidrofurano, diglima, etc.

15

Compuestos de fórmula III, en los que Y e -- Y' son cada uno un átomo de oxígeno unido por doble enla-- ce, pueden ser preparados partiendo de adamantano-1 y de ácido ciano-acético que son hechos reaccionar entre ellos por el método de Cope. El tratamiento del ácido adaman-- taledenocianoacético resultante con KCN en metanol da -- como resultado 2-ciano-2-cianometil-adamantano que puede ser saponificado con ácido sulfúrico concentrado para -- formar la dicarbonamida. Esta sustancia puede ser trans-- formada por medio de ácido clorhídrico al 50 % en el -- anhídrido de ácido, que puede ser convertido con la ayu-- da de R'NH<sub>2</sub> en un compuesto de la fórmula III.

20

25

30

Los compuestos de la fórmula III, en que Y es un átomo de oxígeno unido por doble enlace y X' repre--

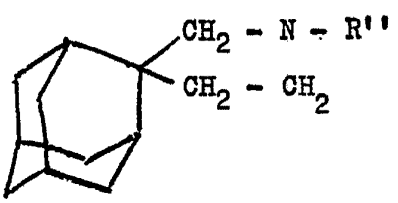


5           senta dos átomos de hidrógeno, pueden obtenerse también  
a partir de 2-ciano-2-cianometil adamantano. A este -  
fin, la sustancia es hidrogenada con hidrógeno y níquel  
Raney para obtener 2-ciano-2-(2-aminoétil)adamantano que  
es alcoholado, si se desea, con un cloruro de alcoholo -  
que tiene hasta 3 átomos de carbono. El grupo nitrilo -  
es hidrolizado subsiguientemente con ácido sulfúrico y -  
el ácido 2-(2-aminoetil)-adamantano-carboxílico-2 resul-  
tante cierra ciclo con cloruro de tionilo o dicitclohexil  
10           carbodiimida.

Los compuestos de fórmula III, en que Y repre-  
senta dos átomos de hidrógeno e Y' representa un átomo  
de oxígeno unido por doble enlace, puede obtenerse tam-  
bién cuando se parte de adamantanona. A este fin, esta  
15           sustancia es hecha reaccionar, de acuerdo con Reformatz-  
ki, con un éster de ácido bromoacético. Una molécula de  
agua es extraída del producto de reacción con la ayuda,-  
por ejemplo, de cloruro de tionilo en piridina. El és-  
ter resultante de ácido adamantilideno-acético es saponi-  
20           ficado subsiguientemente con lejía y es convertido en el  
cloruro de ácido utilizando PCl<sub>3</sub> en benceno. El produc-  
to de reacción puede ser convertido en la correspondien-  
te acetimida con la ayuda de amoníaco o una amina R'NH<sub>2</sub>.  
La sustancia resultante puede ser convertida acto segui-  
do en el compuesto deseado utilizando metiluro de dime-  
25           tiloxosulfonio en sulfóxido de dimetilo.

Los compuestos de fórmula IV

30



IV

5

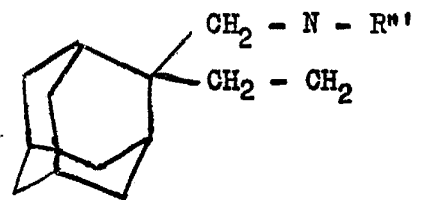
y sus sales, en que R'' es un grupo n-alcoholo que tiene hasta 3 átomos de carbono o un grupo propargilo, pueden ser preparados alcoholando 2,2-(2-azatetrametileno)adama-

10 mantano. Esto puede efectuarse haciendo reaccionar la sustancia con un halogenuro R''Hal o un sulfato R''<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, preferiblemente en un disolvente inerte alcalino, por ejemplo, en trietilamina, piridina, KOH ó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en bence-

no o metanol.

15

Los compuestos de fórmula V



V

20

y sus sales, en que R''' representa un grupo n-alcoholo que tiene hasta 3 átomos de carbono, pueden ser prepara-

25 dos también alcoholando reductoramente 2,2-(2-azatetrametileno)admantano. Esta reacción puede llevarse a cabo con formaldehido, acetaldehido, propionaldehido y, por ejemplo, Pt/H<sub>2</sub>, níquel Raney / H<sub>2</sub>, ácido fórmico, NaBH<sub>4</sub> o similares.

30

Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse -



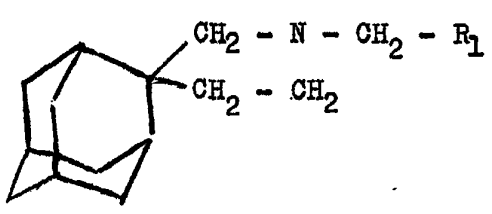
27

también acilando y reduciendo acto seguido 2,2-(2-azate-  
 trametileno)adamantano. A este fin, la sustancia puede  
 se hecha reaccionar con ácido fórmico o con el anhídrido  
 o un halogenuro de ácido acético o ácido propiónico. La  
 amida resultante puede ser reducida, por ejemplo, con un  
 hidruro, por ejemplo,  $\text{LiAlH}_4$ .

5

El 2,2-(N-propargil-2-azatetrametileno)adaman-  
 tano y sus sales pueden ser preparados separando bromuro  
 de hidrógeno a partir de un compuesto de fórmula VI

10



VI

15

en que  $R_1$  representa al grupo  $-\text{CBr} = \text{CH}_2$  o el grupo  $-$   
 $-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{Br}$ . La reacción puede llevarse a cabo con  $-$   
 $\text{NaNH}_2$  en amoníaco fluído o en tolueno, xileno y simila-  
 res. La sustancia de fórmula VI en que  $R_1$  representa el  
 grupo  $-\text{CBr} = \text{CH}_2$  puede obtenerse copulando 2,2-(2-azate-  
 trametileno)-adamantano con 2,3-dibromopropeno-1, y la  $-$   
 sustancia de dicha fórmula en que  $R_1$  representa el grupo  
 $-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{Br}$  puede obtenerse haciendo reaccionar 2,2-(N-  
 alil-2-azatetrametileno)adamantano, preparado por un mé-  
 todo descrito para la síntesis de compuestos de la fórmu-  
 la III, con bromo en agua.

20

25

El 2,2-(N-propargil-2-azatetrametileno)adaman-  
 tano puede ser preparado también haciendo reaccionar  $-$   
 2,2-(2-azatetrametileno)-adamantano con formaldehido y  $-$

30

27



5 acetileno. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre 30° C y 40° C y una presión de acetileno de  $\pm$  10 atmósferas bajo la influencia de cloruro de cobre en ácido acético. El 2,2-(2-azatetrametileno)-adamantano y sus sales pueden obtenerse, al menos, calentando sales de 2-aminoetil-2-aminometil adamantano hasta temperaturas por encima de su punto de fusión. Esta reacción puede llevarse a cabo en la ausencia de un disolvente.

10 Las sustancias pueden ser convertidas a una forma apropiada para la administración de la manera usual. Así, pueden ser mezcladas o disueltas con materiales de vehículo inertes sólidos o fluidos. Así, es posible obtener tabletas, píldoras, tabletas recubiertas, supositorios, polvos, suspensiones, líquidos para inyección, cápsulas y similares. Si se desea, es posible proporcionarles otras medicinas, vitaminas o colorantes.

20 Materiales de vehículo apropiados son, por ejemplo, agua, glicerina, carbonato cálcico, fosfato de calcio, lactosa y polvo de azúcar (sacarosa) o mezclas de estas sustancias. La utilización de azúcares como material de vehículo proporciona la ventaja de un sabor agradable.

25 Las tabletas y las tabletas recubiertas pueden contener también agentes de hinchamiento que provocan fácilmente la desintegración de la composición en agua. Como tales se pueden utilizar, por ejemplo, fécula de patata, fécula de maiz, arrurruz (*amylun marantae*), carboximetil celulosa. Además, se pueden utilizar lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio y estea-



rato de calcio.

5 Se pueden añadir, en calidad de agentes de conservación, compuestos tales como, por ejemplo, para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo y alcohol bencílico. Sustancias tensioactivas apropiadas son, por ejemplo, monoésteres o triésteres, por ejemplo, de ácido láurico, ácido palmítico, ácido estearico, ácido ricínico y ácido oleico con un poli-alcohol tal como, por ejemplo, sorbitano, manitano, manida y glicerina y también derivados de polioxietileno de dichos ésteres, entre otros.

10 Los preparados de acuerdo con el invento pueden tener, por ejemplo, las siguientes composiciones:

15 Suspensión para inyección.-- 100 g de 2,2-(2-azatetrametileno)adamantano; 1,80 g de para-hidroxibenzoato de metilo; 0,20 g de para-hidroxibenzoato de propilo; 9,0 g de cloruro de sodio; 4,0 g de polisorbato - 80 U.S.P.; agua hasta 1000 ml.

20 Tabletas.-- 200 mg de clorhidrato de 2,2-(2-azatetrametileno)-adamantano; 335 mg de lactosa. 60 mg de fécula de patata; 25 mg de talco; 5 mg de estearato de magnesio; 5 mg de gelatina.

25 Supositorios.-- 200 mg de  $SO_4H_2$ . 2,2-(2-azatetrametileno)-adamantano; 1500 mg de masa para supositorios.

30 Preparación del líquido para inyección.-- 1,80 g de para-hidroxibenzoato de metilo, 0,20 g de para-hidroxibenzoato de propilo y 9,0 g de cloruro de sodio fueron disueltos en 500 ml de agua hirviente para inyección. Otros 300 ml de agua para inyección fueron añadidos a la



solución, seguido por enfriamiento hasta 30° C. La solución resultante tenía añadida una solución de 4,0 g de polisorbato 80 U.S.P. en agua para inyección a 40° C. La mezcla fué agitada hasta que se obtuvo un líquido homogéneo y después fué enfriada hasta 20° C. El valor del pH fué ajustado entre 6,9 y 7,1 utilizando ácido clorhídrico 0,1 N, p.a, después de lo cual la solución fué suplementada con agua para inyección hasta 1000 ml. La solución fué filtrada a través de un filtro de vidrio Jena G-3, fué esterilizada en un autoclave (durante 0,5 horas a 110° C) y fué enfriada hasta la temperatura ambiente, mientras se agitaba, bajo condiciones asépticas. 100 g de 2,2-(2-azatetrametileno)adamantano con un tamaño de partículas desde 1 milimicra hasta 10 milimicras fueron esterilizados por calentamiento en seco a 150° C durante 1 hora. Después de enfriar, la sustancia fué suspendida en 800 ml del líquido obtenido de acuerdo con la anterior descripción. La suspensión fué suplementada con un líquido similar hasta 1000 ml, fué agitada hasta que era homogénea y fué llenada en ampollas de 2 ml cada una.

Fabricación de tabletas.-- 200 g de clorhidrato de 2,2-(N-metil-2-azatetrametileno)-adamantano, 335 g de lactosa y 30 g de fécula de patata fueron mezclados hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. La mezcla fué humectada con una solución al 10 % de gelatina en agua. La masa húmeda fué granulada y secada a 45° C, después de lo cual la masa fué granulada de nuevo. Subsiguientemente, los gránulos fueron mezclados con 25 g de talco, 5 g de estearato y 30 g de fécula de patata. La mezcla resultante fué comprimida para formar tabletas de 650 mg



cada una.

5                    Fabricación de tabletas recubiertas.-- La fabricación de tabletas recubiertas se llevó a cabo de una manera similar que con las tabletas, excepto que se formaron tabletas biconvexas en lugar de tabletas planas, y se les proveyó con una capa vítrea de azúcar.

10                   Fabricación de supositorios.-- 200 g de sulfato de 2,2-(2-azatetrametileno)-adamantano, tamizados a través de un tamiz de 100 mallas fueron añadidos, al mismo tiempo que se agitaba, a 150 g de masa para supositorios calentada hasta 37° C. Después que se hubo obtenido una pasta homogénea, la pasta fué cargada en moldes para supositorios de 1,5 ml cada uno.

15                   Ejemplos.

1a.-- Ester etílico del ácido adamantilideno-2-cianoacético.

20                   11,3 g de éster etílico del ácido cianoacético y una solución caliente de 0,7 g de acetato de amonio en 1,14 ml de ácido acético glacial fueron añadidos a 15 g de adamantanona disueltos en 50 ml de benceno. La mezcla fué puesta a ebullición con reflujo, al mismo tiempo que se agitaba, durante 3 horas. El agua producida fué recogida en un separador de agua. La capa bencénica fué lavada una vez con una solución de sosa y fué lavada dos veces con agua. El benceno fué secado sobre MgSO<sub>4</sub> y después fué eliminado en vacío. El residuo fué recristalizado a partir de etanol al 75 %. Punto de fusión entre 25                   80,5° C y 82° C.

30



1b.- 2-ciano-2-cianometiladamantano.

5 64 g de KON en 140 ml de agua fueron añadidos a una solución de 100 g de éster etílico del ácido adamantilideno-2-cianoacético en 800 ml de etanol. La mezcla fué agitada a 65° C durante 16 horas. Después de enfriar, el depósito fué filtrado con succión, fué lavado con etanol -  
10 al 75 % y fué secado sobre un baño de vapor de agua. El filtrado fué evaporado hasta un pequeño volumen. El material sólido resultante fué filtrado, fué lavado con --  
etanol al 50 % y fué secado.

Se obtuvo una segunda tanda de sustancia a partir del residuo, agitándolo con 450 ml de agua y 50 ml -  
de KOH 2 N, agitando después con éter dietílico y evaporando la solución etérea hasta sequedad. El punto de fusión de las dos fracciones estaba entre 126,5 y 128° C.

1c.- 2,2-(2-oxa-1,3-dicetotetraetileno)adamantano.

20 76 g de 2-ciano-2-cianometiladamantano fueron disueltos en 750 ml de ácido sulfúrico concentrado calentados hasta 90° C. La solución fué agitada durante 5 minutos y -  
después fué vertida sobre 12 litros de hielo. El líquido fué neutralizado con lejía de sosa al 50 %, seguido -  
por calentamiento sobre vapor de agua durante 1 hora. -  
25 El material sólido fué filtrado acto seguido, fué lavado con agua y fué secado. La sustancia resultante fué introducida acto seguido en 2 litros de ácido clorhídrico concentrado y fué calentado sobre vapor de agua. Des- -  
pués que la sustancia se hubo disuelto de forma completa, se calentó durante otras 1,5 horas. Después de en-  
30 friar, el depósito fué filtrado con succión y lavado con



5 agua. La sustancia fué disuelta en 4 litros de benceno hirviente, la capa bencénica fué separada de una capa acuosa formada, y fué enfriada hasta 10° C. El producto cristalizado fué filtrado con succión y lavado con benceno. Punto de fusión entre 226° C y 229° C.

1d.- 2,2-(2-aza-1,3-dicetotetrametileno)adamantano.

10 52,1 g de 2,2-(2-oxa-1,3-dicetotetrametileno)adamantano fueron fundidos en una atmósfera de amoníaco, siendo hecho pasar el amoníaco a una velocidad de 4 litros por hora durante 4 horas. La sustancia fué recristalizada a partir de 0,5 litros de etanol. Punto de fusión entre 187° C y 189° C.

16 1e.- Clorhidrato de 2,2-(2-azatetrametileno)adamantano.

20 40 g de  $LiAlH_4$  fueron disueltos en 1 litro de tetrahidrofurano absoluto. Se añadieron a esta solución, en pequeñas porciones, 45,1 g de 2,2-(2-aza-1,3-dicetotetrametileno)adamantano, seguido por calentamiento a reflujo durante 85 horas. Los complejos fueron descompuestos subsiguientemente utilizando 55 ml de agua, los hidróxidos fueron filtrados con succión, fueron puestos a ebullición dos veces con 0,5 litros de éter dietílico y fueron filtrados con succión nuevamente. Se añadieron 90 ml de HCl 2,5 N al filtrado y a los líquidos de lavado. El líquido fué evaporado en vacío hasta 100 ml y después fué calentado hasta el punto de ebullición. Después de enfriar, el producto cristalizado fué filtrado con succión, fué lavado con etanol y fué secado sobre KOH. El punto de fusión está entre 252° C y 254° C.

25

30



2a.- 2-(N-metilcarboxamidometil)-2-carboxiadamantano.

mantano.

5 6,60 g de 2,2-(2-oxa-1,3-dicetotetrametileno)adamantano fueron disueltos en 100 ml de benceno caliente y fueron añadidos, mientras se agitaba, a una cantidad equimolar de metilamina en 60 ml de benceno, calentados hasta una temperatura entre 60° C y 65° C. Después de agitar durante 0,5 horas a 60° C, el depósito fué filtrado con succión y fué lavado con benceno. El punto de fusión está entre 209° C y 210° C.

10

2b.- 2,2-(N-metil-2-aza-1,3-dicetotetrametileno)adamantano.

15 6 g de 2-(N-metilcarboxamidometil)-2-carboxiadamantano -- fueron calentados en una atmósfera de nitrógeno hasta -- 15° C por encima de su punto de fusión durante 30 minutos. La sustancia, después de enfriar, fué recristalizada a partir de etanol. El punto de fusión está entre -- 214° C y 216° C.

15

2c.- Clorhidrato de 2,2-(N-metil-2-azatetrametileno)-adamantano.

20

25 5 g de 2,2-(N-metil-2-aza-1,3-diceto-tetrametileno)-adamantano fueron disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano. Se añadió  $\text{LiAlH}_4$  a la solución en un exceso de 100 %, se siguió por calentamiento a reflujo durante 3 días. El -- complejo fué descompuesto acto seguido con la ayuda de -- aproximadamente 6 ml de agua. Los hidróxidos depositados fueron filtrados con succión, fueron puestos a ebullición dos veces con 50 ml de éter, y fueron filtrados acto seguido. Los filtrados recogidos fueron añadidos -- a 10 ml de ácido clorhídrico alcohólico 2,5 N. La mez--

25

30



5      cla fué evaporada en vacio hasta 10 ml y acto seguido --  
 fué calentada hasta ebullición. Se añadió etanol hasta  
 una cantidad tal que se obtuvo una solución transparen--  
 te. Después que la solución hubo sido evaporada hasta -  
 sequedad, el residuo fué cristalizado a partir de una --  
 mezcla 1:1 de etanol y benceno. El punto de fusión está  
 entre 267° C y 268° C.

3.- Clorhidrato de 2,2-(N-metil-2-azatetre-  
metileno)adamantano.

10      2 ml de una solución al 37 % de formalina y 200 mg de --  
 óxido de platino fueron añadidos a una solución de 1,2 g  
 de 2,2-(2-azatetrametileno)adamantano en 5 ml de etanol  
 al 96 %. La mezcla de reacción fué agitada bajo H<sub>2</sub> (4 -  
 atmósferas) durante 16 horas, después de lo cual el cata-  
 15      lizador fué separado por filtración. El filtrado fué --  
 acidificado con ácido clorhídrico y después fué evapora-  
 do hasta sequedad en vacio. Después de cristalización -  
 del residuo resultante a partir de mezcla 1:1 de etanol  
 y éter dietílico, se obtuvo clorhidrato de 2,2-(N-metil-  
 20      2-azatetrametileno)-adamantano. El punto de fusión está  
 entre 265° C y 267° C.

4a.- 2,2-(N-acetil-2-azatetrametileno)adaman-  
tano.

25      2,45 g de 2,2-(2-azatetrametileno)adamantano fueron di--  
 sueltos en 5 ml de anhídrido de ácido acético. La mez--  
 cla de reacción fué calentada hasta 100° C y, después de  
 enfriar, fué vertida en 15 ml de agua. Después de calen-  
 tar a 80° C durante varios minutos y de enfriar hasta la  
 temperatura ambiente, la mezcla de reacción fué extraída  
 30      con cloroformo. El extracto fué lavado con una solución



5 bicarbonato de sodio y con agua y, después de secar sobre sulfato de sodio, fué evaporado hasta sequedad. El residuo es cristalizado a partir de éter de petróleo - - (p. de eb. 40° C-50° C) a -20° C. El producto obtenido tenía un punto de fusión entre 43° C y 45° C.

4b.- Clorhidrato de 2,2-(N-etil-2-azatetrametileno)adamantano.

10 2,37 g de 2,2-(N-acetil-2-azatetrametileno)adamantno fueron añadidos en pequeñas porciones a una suspensión agitada de 1 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después que la mezcla de reacción hubo sido puesta a ebullición durante 16 horas bajo un refrigerante de reflujo con exclusión de humedad, fué enfriada, después de lo cual se añadió gota a gota, lentamente, mientras se  
15 agitaba, una mezcla que consistía en 3 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de agua. La mezcla de reacción fué acto seguido filtrada con succión y el residuo fué lavado intensamente con tetrahidrofureno absoluto. El filtrado fué acidificado con una solución de HCl en éter dietílico.  
20 El producto cristalizado fué filtrado y recristalizado a partir de mezcla de 1:1 de etanol y éter dietílico. Se obtuvo una sustancia que tenía un punto de fusión entre 266° C y 268° C.

25 5.- Clorhidrato de 2,2-(N-propargil-2-azatetrametileno)adamantano.

16,44 g de 2,2-(2-azatetrametileno)adamantano fueron disueltos en 50 ml de etanol absoluto y 35 ml de trietilamina fueron añadidos a la solución. Subsiguientemente, se añadieron gota a gota 17 g de bromuro de propargilo, al mismo tiempo que se enfriaba en hielo y se agitaba, -  
30



en el espacio de  $\frac{1}{2}$  5 minutos. La mezcla de reacción fué calentada hasta ebullición y fué enfriada inmediatamente después de esto hasta la temperatura ambiente. El producto cristalizado fué filtrado con succión. El producto filtrado fué evaporado hasta sequedad y se añadieron 50 ml de agua al residuo. La emulsión resultante fué extraída con la ayuda de éter dietílico y, después de lavar con agua y secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el extracto fué acidificado con ácido clorhídrico etéreo. El depósito producido fué filtrado con succión y fué cristalizado dos veces a partir de agua. Se obtuvo un producto cristalino que tenía un punto de fusión entre  $225^\circ\text{C}$  y  $226^\circ\text{C}$  (tubo cerrado a la lámpara).

6a.- Diclorhidrato de 2-aminoetil-2-aminometil-adamantano.

6 ml de ácido clorhídrico alcohólico 3,85 N y 200 mg de óxido de platino fueron añadidos a una solución de 2 g de 2-ciano-2-cianometil-adamantano en 24 ml de etanol. La mezcla de reacción fué agitada bajo  $\text{H}_2$  (4 atmósferas) durante 16 horas, seguido por separación por filtración del catalizador. Este filtrado fué evaporado hasta sequedad en vacío. La cristalización del residuo resultante a partir de mezcla 1:1 de etanol y éter dietílico produjo diclorhidrato de 2-aminoetil-2-aminometiladamantano de punto de fusión  $281^\circ\text{C}$  a  $283^\circ\text{C}$ .

6b.- Clorhidrato de 2,2-(2-azatetrametileno)-adamantano.

1,5 g de diclorhidrato de 2-aminoetil-2-aminometil-adamantano fueron calentados hasta  $350^\circ\text{C}$  en un baño de metal durante 30 minutos. El residuo fué disuelto en agua y fué lavado una vez con 15 ml de éter dietílico. La solución acuosa fué basificada añadiendo 6 ml de  $\text{NaOH}$  2 N y extrayendo dos veces con éter dietílico. Los extrac--



5      tos recogidos fueron lavados una vez con agua, fueron se-  
cados sobre sulfato de magnesio y fueron acidificados --  
con ácido clorhídrico alcohólico para producir una reac-  
ción débilmente ácida. El producto cristalizado fué se-  
parado por filtración y recristalizado a partir de mez-  
cla 1:1 de etanol y éter dietílico. El producto resultan  
te fundía entre 252° C y 254° C.

10      Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en Holanda, el 6 de julio de 1967, bajo el número - - -  
67-09380 y 5 de abril de 1968, bajo el número 68-04904,  
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-  
tatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- N O T A -

20

25      Los puntos de Invención propia y nueva que se  
presentan para que sena objeto de esta solicitud de Pa-  
tente de Invención, en España, por VEINTE años, son los  
siguientes.

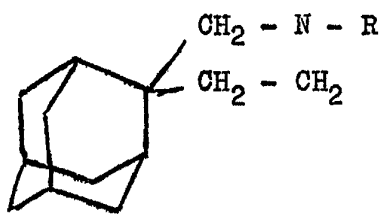
30

1.- Un método de obtener nuevos derivados de



espiro-azatetrametileno, caracterizado porque los compuestos de fórmula I

5



I

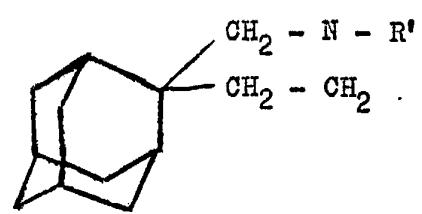
10

y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, en la cual fórmula R es un átomo de hidrógeno, un grupo n-alcoholo que tiene hasta 3 átomos de carbono o un grupo propargilo, son preparados por métodos que son conocidos para la preparación de esta clase de compuestos o por métodos análogos a ellos.

15

2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula II

20

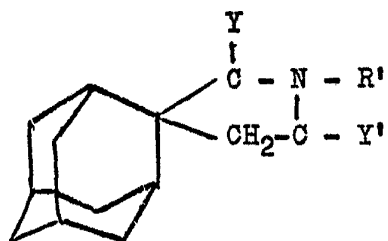


II

25

en que R' es un átomo de hidrógeno o un grupo n-alcoholo que tiene hasta 3 átomos de carbono, y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, son preparados reduciendo un compuesto de fórmula III

30



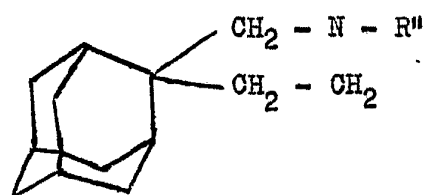
III

5

en que Y e Y' representan cada uno un átomo de oxígeno  
unido por doble enlace, o uno de ellos representa dos -  
átomos de hidrógeno.

10

3.- Un método según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque los compuestos de la fórmula IV



IV

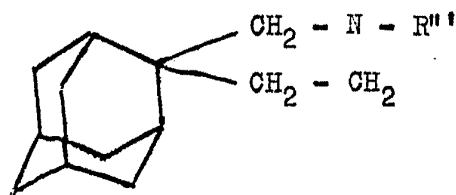
15

en que R'' representa un grupo n-alcohilo que tiene has-  
ta 3 átomos de carbono, o un grupo propargilo, y sus sa-  
les con ácidos farmacéuticamente aceptables, son prepara-  
dos alcoholando 2,2-(2-azatetrametileno)adamantano con -  
un compuesto R''Hal o R''<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, en que Hal es un átomo -  
de halógeno.

25

4.- Un método según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque los compuestos de la fórmula V

30



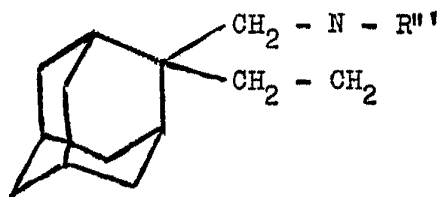
5

en que  $R''$  representa un grupo n-alcohilo que tiene hasta 3 átomos de carbono, y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, son preparados alcoholando reductivamente 2,2-(2-azatetrametileno)adamantano.

10

5.-- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de la fórmula V

15



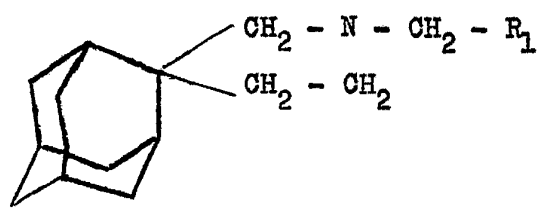
20

en que  $R''$  representa un grupo n-alcohilo que tiene hasta 3 átomos de carbono, y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, son preparados acilando y reduciendo después 2,2-(2-azatetrametileno)adamantano.

25

6.-- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque el 2,2-(N-propargil-2-azatetrametileno)adamantano y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables son preparados deshidrobromando un compuesto de fórmula VI

30



VI

5

en que  $\text{R}_1$  representa el grupo  $-\text{CBr} = \text{CH}_2$  o el grupo  $-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{Br}$ .

10

7.-- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque el 2,2-(N-propargil-2-azatetrametileno)adamantano, y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, son preparados haciendo reaccionar 2,2-(2-azatetrametileno)adamantano con formaldehído y acetileno.

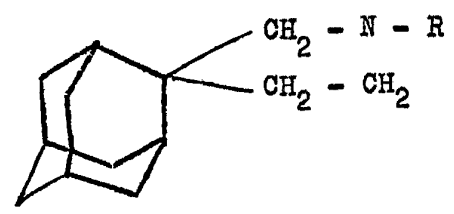
15

8.-- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque el 2,2-(2-azatetrametileno)-adamantano, y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, se obtienen calentando 2-aminoetil-2-aminometil adamantano o sus sales a temperaturas por encima de su punto de ebullición.

20

9.-- Un método de preparar composiciones anti virus, caracterizado porque un compuesto de la fórmula I

25



I

30



en que R es un átomo de hidrógeno, un grupo n-alcohilo -  
 que tiene hasta 3 átomos de carbono o un grupo propargi-  
 lo, o una sal del mismo con un ácido farmacéuticamente -  
 aceptable, es convertido a una forma apropiada para admi-  
 nistración.

5

10.- Un método según la reivindicación 9, ca-  
 racterizado porque un compuesto de la fórmula I, o una -  
 sal del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable,-  
 es mezclado o disuelto con materiales de vehículo sólí-  
 dos, líquidos o gaseosos.

10

11.- Un método de combatir infecciones de vi-  
 rus, caracterizado porque se administra un compuesto de  
 fórmula I.

15

12.- Un método de obtener nuevos derivados -  
 de espiro-azatetrametileno.

Tal y como se ha descrito en la memoria que an-  
 tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escri-  
 tas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 27 AGO. 1968

P.A.  
 Alberto de Elizaburu  
 Por el inventor

25

30