

356218

PATENTE DE INVENCION

"ADAMANT ONE-STEP".

17 JUL 1968



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de
derivados adamantanos"

====

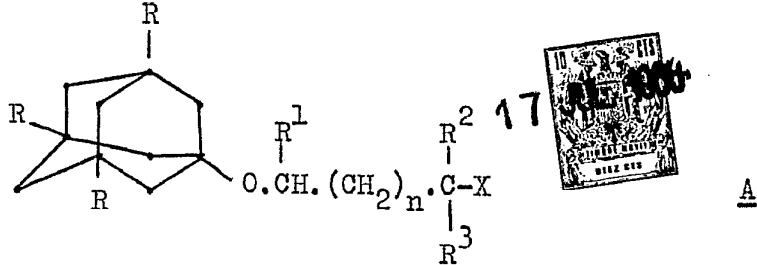
Solicitante LILLY INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en
Henrietta House, Henrietta Place, Londres, W.1., Inglate
rra.

====

Esta invención se relaciona con la síntesis de
compuestos adamantilos de utilidad en el arte farmacéuti
co y en particular con un nuevo medio de síntesis para la
preparación de compuestos adamantilos de fórmula general

5. A:

356218



5.

en la que R, R¹, R² y R³ representan individualmente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior; n es un número entero de 0 a 4 y X representa al grupo $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{matrix}$,

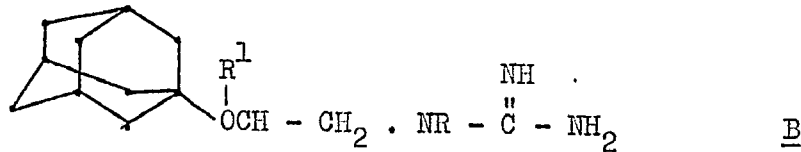
10.

en el que R⁴ y R⁵ representan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o conjuntamente representan $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$, donde m es un número entero de 4 a 6, ó $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-O(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, X puede representar adicionalmente un grupo hidroxilo.

15.

Los compuestos de fórmula general A son útiles compuestos intermedios en la preparación de compuestos adamantilos terapéuticamente útiles, por ejemplo derivados guanidinos dotados de actividad simpátiolítica y antiviral, de fórmula general B:

20.



en la que R es hidrógeno o un radical alquilo inferior.

25.

Algunos de los compuestos de fórmula A pueden ser también útiles por sí mismos como agentes terapéuticos.

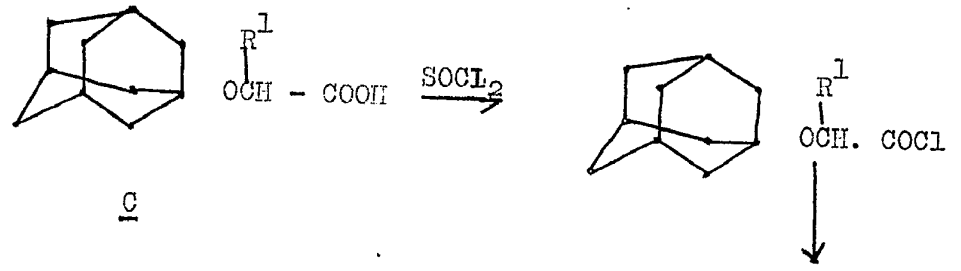
El compuesto adamantilo de fórmula general A, en la que R, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan, cada una de ellas, hidrógeno, y n = 0, ha sido anteriormente preparado a partir del ácido adamant-1-oxiacético (Fórmula C) me

30.

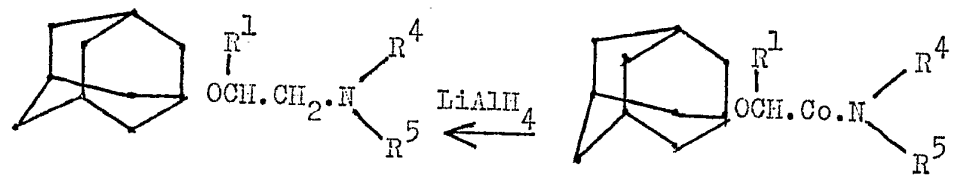
17 JUL 1958

diante reacción con cloruro de tionilo para producir el cloruro de ácido, reaccionando luego éste con amoníaco o una amina para producir la amida, que es luego reducida con hidruro de litio y aluminio. Esta síntesis se muestra seguidamente:

5.



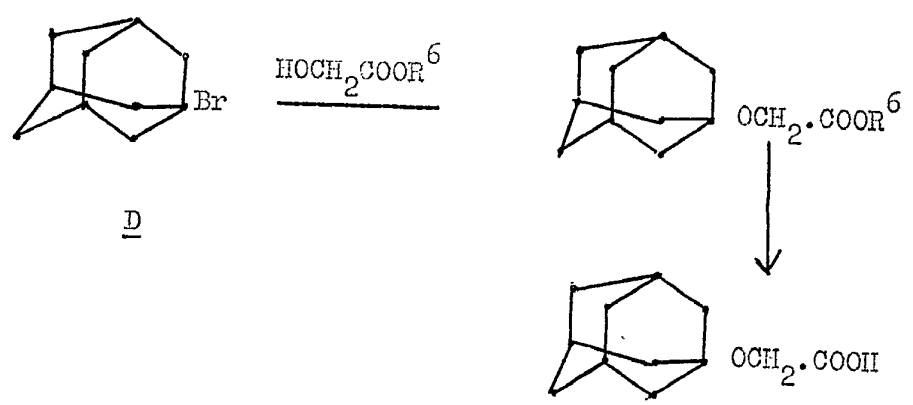
15.



20.

El ácido adamant-1-oxiacético ha sido anteriormente preparado a partir de 1-bromoadamantano (fórmula D) mediante reacción con ésteres del ácido hidroxiaacético, siendo luego hidrolizado el producto de la reacción para producir el ácido adamant-1-oxi-acético:

25.



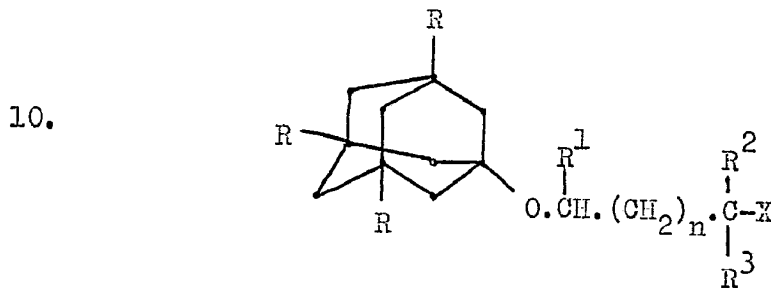
30.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que los com

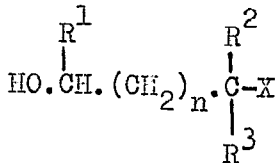


puestos adamantilos de fórmula general A pueden prepararse en una sola operación a partir de derivados adamantanos 1-sustituídos.

5. De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de derivados adamantanos, y de sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, que tienen la siguiente fórmula:



15. en la que R, R¹, R² y R³ representan individualmente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, n es un número entero de 0 a 4 y X representa un grupo hidroxilo o el grupo $\begin{matrix} R^4 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R^5 \end{matrix}$, en el que R⁴ y R⁵ representan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o conjuntamente representan $-(CH_2)_m-$, donde m es un número entero de 4 a 6 ó $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, cuyo procedimiento comprende la reacción de un derivado adamantano 1-sustituído, capaz de producir un ion 1-adamantónico bajo las condiciones del procedimiento con un compuesto de fórmula general:
- 20.
- 25.



en la que R¹, R², R³, n y X son como anteriormente se definen.

30. El derivado adamantano 1-sustituído puede ser,



por ejemplo, 1-cloroadamantano, 1-bromoadamantano, o 1-yo
adamantano.

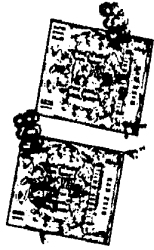
La reacción se realiza preferiblemente en pre-
sencia de una base, por ejemplo trietilamina.

5. Se ha observado que cuando se calienta 1-bromoa
damantano (1 mol) bajo reflujo con un exceso (10 veces)
de la hidroxialquilamina en presencia de trietilamina
(1 mol), se obtiene la 1-adamantiloxialquilamina con un
excelente rendimiento. El producto de reacción fue puri-
10. ficado por destilación fraccional de la base o por cris-
talización del hidrocioruro.

- En la adjunta tabla se ofrecen ejemplos especí-
ficos de compuestos preparados de acuerdo con la presen-
te invención, usando las condiciones de reacción anterior
15. mente descritas, así como su caracterización. Se obtuvie
ros satisfactorios análisis elementales para todos los
compuestos ejemplificados.

- Se comprenderá que la presente invención incluye
en su ámbito compuestos de fórmula general A, siempre que
20. sean preparados por el procedimiento de la misma. También
se entenderá que el ámbito de la presente invención se
extiende a compuestos de fórmula general A por sí mismos,
es decir independientemente del método de preparación, en
el caso en que tales compuestos sean nuevos.

25. Adicionalmente, se incluyen en el ámbito de la
invención, composiciones farmacéuticas siempre que com-
prendan un derivado o sal adamantanos de acuerdo con la
fórmula A y un vehículo farmacéutico.



-6- Bu

TABLE I

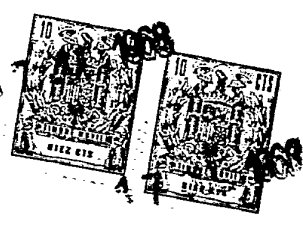
Compuesto	I.R./ μ , F.T. °C	Tiempo de re- tardo (Min)	% rendi- miento	Carácter químico N.M.R. (τ)	P.F. del di- procloruro, °C	Disolvente para crystalización de di-procloruro	P.F. del di-procloruro, °C
(I) $R^1=R^2=H$ R^3 R^4 R^5 $R^6=R^7=H$ $n=0$	55-50/0.1	6	50	dos tripletes simétricos a 6,54 (O-CH ₂ -) y 7,23 (H-CH ₂ -); 2F simplete a 6,42 (H ₂ -) ^a .	206-200	dióxido-etanol	66-61
(II) $R^1, R^2=CH_3$ R^3 R^4 R^5 $R^6=R^7=H$ $n=0$	100-101/0.2	10	79	Múltiple centrado en 6,25 (O-CH ₂ -); 7,4 y 7,5 (H-O- CH ₂ -) dobletes a 6,65 y 6,92 (-CH-O) debido a centro así- métrico. 2F simplete a 6,27 (-H ₂ -) ^a .	187-189	dióxido-etanol	104-106
(III) $R^1=H$ R^2 R^3 R^4 R^5 $R^6=CH_3$ $n=0$	120-122/0.3	30	50	-	160-163 (d)	mu. muestra amorfa no recristalizable	-

POOR
QUALITY

T A B L A

Compuesto	P.E./mm, P.F. °C	Tiempo de re- flujo (horas)	% rendi- miento	Cambio c
(i) $R=R^1=R^2=R^3$ $=R^4=R^5=H$ $n=0$	89-90/0.1	6	90	Los trip 6,54 ((N-CH ₂ -) 8,42 (NE
(ii) $R=H, R^1=CH_3$ $R^2=R^3=R^4=R^5=H$ $n=0$	100-101/0.2	10	79	Multiple (O-CH-); Bobletes CH ₃ (-CH-O) c metrico. (-NH ₂) ² .
(iii) $R=R^1=H$ $R^2=R^3=R^4=R^5=CH_3$ $n=0$	120-122/0.3	30	50	

-6- 124



A

i- Cambio químico N.M.R. (τ)	P.F. del hidrocloreto, $^{\circ}\text{C}$	Disolvente para cristalización de hidrocloreto	P.F. del acetato, $^{\circ}\text{C}$
dos tripletes asimétricos a 6,54 (O-CH ₂ -) y 7,23 (H-CH ₂ -); 2P simplete a 8,42 (NH ₂ -) ^a .	206-208	dioxano-etanol	66-68
Múltiple centrado en 6,25 (O-CH-); 7,4 y 7,5 (N-C $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$); Dobletes a 8,85 y 8,92 (CH ₃ -CH-O) debido a centro asimétrico. 2P simplete a 8,27 (NH ₂ -) ^a .	187-189	dioxano-etanol	104-106
-	160-163 (d)	muestra amorfa no recristalizada	-

POOR QUALITY

-7- 356218

- 7 -



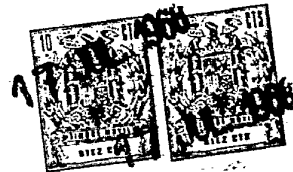
T A B L A (Continuación)

Compuestos	P.E./mm, P.F. °C	Tiempo de re- flujo (Horas)	% rendi- miento	Cambio químico N.M.R. (α)	P.F. del hi- drocloruro, °C	Disolvente para cristalización de hidrocloruro	P.F. del acetato, °C
(iv) $R^1=R^2=R^3$ $R^4=H$ $R^5=CH_3$ $n=0$	108-110/0.3	6	77	Dos tripletes asimétricos a 6,48 (O-CH ₂) y 7,32 (N-CH ₂); 3P simplete a 7,57 (N-CH ₂); 1P simplete a 8,15 (N-H) ^a .	158-160	benceno	(P.E.) 150/0,4
(v) $R^1=R^2=R^3=H$ $R^4=R^5=O^H_5$ $n=0$	108-110/0.2	25	94	-	152-153	n-hexano-eta- nol	-
(vi) $R=CH_3$ $R^1=R^2=R^3=$ $R^4=R^5=H$ $n=0$	94-95	12	89	Dos tripletes asimétricos a 6,39 (O-CH ₂ -) y 7,28 (N-CH ₂ -); 9P simplete a 5,13 (3 x O-CH ₃); 2P sim- plete a 7,78 (-NH ₂) ^a .	176-180	n-hexano-eta- nol	93-95
(vii) $R^1=R^2=R^3=H$ $R^4, R^5=-(CH_2)_4-$ $n=0$		10	87	-	195-198	n-hexano-2-pro- panol	-

POOR
QUALITY

T A B L A Continua

Compuestos	P.E./mm, P.F. °C	Tiempo de re- flujo (Horas)	% rendi- miento	Cambio quí-
(iv) $R=R^1=R^2=R^3$ $=R^4=H$ $R^5=CH_3$ $n=0$	108-110/0.3	6	77	dos tripli a 6,48 (C (N-CH ₂); (N-CH ₃); (N-H) ^a .
(v) $R=R^1=R^2=R^3=H$ $R^4=R^5=C_2H_5$ $n=0$	108-110/0.2	25	94	
(vi) $R=CH_3$ $R^1=R^2=R^3=$ $R^4=R^5=H$ $n=0$	94-95	12	89	dos tripli a 6,39 (C (N-CH ₂ -); 9,13 (3 x plete a 7
(vii) $R=R^1=R^2=R^3=H$ $R^4, R^5 = -(CH_2)_4$ $n=0$		10	87	

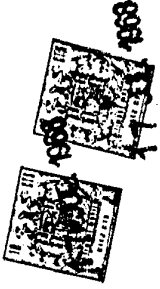


L A (Continuación)

i- Cambio químico N.M.R. (γ)	P.F. del hidroc <u>lor</u> uro, $^{\circ}\text{C}$	Disolvente para cristalización de hidroc <u>lor</u> uro	P.F. del acetato, $^{\circ}\text{C}$
<p>dos tripletes asimétricos a 6,48 (O-CH_2) y 7,32 (N-CH_2); 3P simplete a 7,57 (N-CH_3); 1P simplete a 8,15 (N-H)^a.</p>	158-160	benceno	(P.E.) 150/0,4
-	152-153	n-hexano-eta <u>no</u> l	-
<p>dos tripletes asimétricos a 6,39 (O-CH_2-) y 7,28 (N-CH_2-); 9P simplete a 9,13 (3 x O-CH_3); 2P simplete a 7,78 (-NH_2)^a.</p>	176-180	n-hexano-eta <u>no</u> l	93-95
-	195-198	n-hexano-2- <u>pro</u> panol	-

POOR QUALITY

-8- Rai



E A E I (Continuación)

Compuesto	P.E. /mm, P.P. °C	Tiempo de retención (horas)	% rendimiento	Cambio químico N.I.I.I. (C)	P.E. del hidrocloreuro	Disolvente para cristalización de hidrocloreuro	P.P. del acetato
(viii) $R^1=R^2=R^3=H$ $R^4, R^5 = -(CH_2)_5$ $n=0$	132-134/0,1	4	91	-	246	2-propanol-herano	-
(ix) $R^1=R^2=R^3=H$ $R^4, R^5 = -(CH_2)_2$ $O-(CH_2)_2$; $n=0$	-	6	90	-	225-227	éter de petróleo 2-propoxigénico (60-80°C)	-
(x) $R^1=R^2=R^3=$ $R^4=R^5=H$ $n=1$	100-102/0,2	10	75	Dos tripletes asimétricos a 6,49 (-O-CH ₂ -) y 7,25 (N-CH ₂ -) 2F simplete a 8,57 (-NH ₂) ^a ; (b)	155-157	éter etanólico	-
(xi) $R^1=R^2=R^3=$ $R^4=R^5=H$ $n=2$	120/1,0	12	80	Dos tripletes asimétricos a 6,57 (-O-CH ₂ -) y 7,26 (N-CH ₂ -) 2F simplete a 8,20 (-NH ₂) ^a ; (b)	142-144	éter de petróleo 2-propoxigénico (60-80°C)	-

POOR QUALITY

T A B L A Continúa

Compuesto	P.E./mm, P.F. °C	Tiempo de re- flujo (horas)	% rendi- miento	Cambio g
(viii) $R=R^1=R^2=R^3=H$ $R^4, R^5 = -(CH_2)_5$ n=0	132-134/0,1	4	91	
(ix) $R=R^1=R^2=R^3=H$ $R^4, R^5 = -(CH_2)_2$ O-(CH ₂) ₂ -; n=0	-	6	90	
(x) $R=R^1=R^2=R^3=$ $R^4=R^5=H$ n=1	100-102/0,2	10	75	dos tripl 6,49 (- (N-CH ₂ -) 8,57 (-H)
(xi) $R=R^1=R^2=R^3=$ $R^4=R^5=H$ n=2	120/1,0	12	80	dos tripl 6,57 (-O- (K-CH ₂ -); 8,20 (-H)

-8- Pri



1968

(Continuación)

Cambio químico N.M.R. (τ)	P.F. del hidrocloreuro $^{\circ}\text{C}$	Disolvente para cristalización de hidrocloreuro	P.F. del acetato $^{\circ}\text{C}$
-	246	2-propanol-hexano	-
-	225-227	éter de petróleo 2-propanólico (60-80 $^{\circ}\text{C}$)	-
dos tripletes asimétricos a 6,49 (-O-CH ₂ -) y 7,25 (N-CH ₂ -) 2P simplete a 8,57 (-NH ₂) ^a ; (b)	155-157	éter etanólico	-
dos tripletes asimétricos a 6,57 (-O-CH ₂ -) y 7,26 (N-CH ₂ -); 2P simplete a 8,20 (-NH ₂) ^a , (b)	142-144	éter de petróleo 2-propanólico (60-80 $^{\circ}\text{C}$)	-

POOR
QUALITY



9-124

17

17 JUL 1958

E. A. B. L. (Continuación)

Compuesto	P.M./mm, P.M. °C	Tiempo de re- tardo (horas)	Índice de refrac- ción	Cambio químico N.I.R. (u)	P.M. del H ₂ O de cloruro, °C	Disolvente para crystalización de hidrocloruro	P.M. del acetato, °C
(xii) R=CH ₃ , R ¹ =R ² = R ³ =R ⁴ =R ⁵ =H n=2	74-76	6	90	dos tripletes asimétricos a 6,54 (-O-CH ₂ -) a 7,40 (-CH ₂ -); SF simplete a 6,19 (3 x O-CH ₃); 2P simple- te a 6,77 (-NH ₂); (b)	281-283	éter de petróleo 2-propanol (60-80 °C)	-
(xiii) R=R ¹ =R ² =R ³ = R ⁴ =R ⁵ =H n=3	150-60/5	18	72	dos tripletes asimétricos a 6,72 (O-CH ₂ -) y 7,39 (-CH ₂ -); 2F simplete a 6,80 (-NH ₂); (b)	179-181	éter 2-propanol	-
(xiv) Ad.O.CH ₂ CH ₂ OH	35-36	6	96	Múltiple a 6,37 y 6,50 (O-CH ₂ -CH ₂ -O); 1P simplete a 7,25 (OH); a,5.	-	-	-

(a) Separado al aitar con D₂O

(b) Metileno de cadena lateral que aparece en la zona
de otros metileno adamanianos.

POOR
QUALITY

T A B L A Continúa

Compuesto	P.E./mm, P.F. °C	Tiempo de re- flujo (horas)	% rendi- miento	Cambio qu
(xii) $R=CH_3, R^1=R^2=$ $R^3=R^4=R^5=H$ $n=2$	74-76	8	90	dos tripl a 6,54 (- CH ₂ -); a 6,19 (3 x te a 6,77
(xiii) $R=R^1=R^2=R^3=$ $R^4=R^5=H$ $n=3$	158-60/5	18	72	dos tripl a 6,72 (C CH ₂ -); (-NH ₂) ^a ;
(xiv) Ad.O.CH ₂ CH ₂ OH	35-36	6	96	Multiple CO-CH ₂ ·CH a 7,25 (C

(a) Separado al agitar con D₂O

(b) Metileno de cadena lateral que aparece en la zona
otros metilenos adamantanos.

-9- Pri

17



17 JUL 1968

L (Continuación)

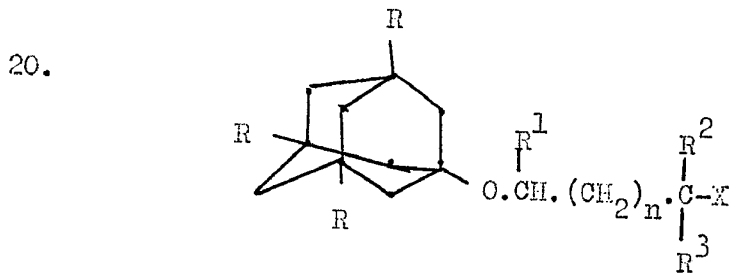
i- Cambio químico N.M.R. (x)	P.F. del hidroc <u>lor</u> uro, °C	Disolvente para cristalización de hidroc <u>lor</u> uro	P.F. del acetato, °C
dos tripletes asimétricos a 6,54 (<u>O-CH₂-</u>) a 7,48 (<u>N-CH₂-</u>); 9P simplete a 9,19 (3 x <u>C-CH₃</u>); 2P simplete a 6,77 (<u>-NH₂</u>) ^a ; (b)	281-283	éter de petróleo 2-propanó <u>li</u> co (60-80 °C)	-
dos tripletes asimétricos a 6,72 (<u>O-CH₂-</u>) y 7,39 (<u>N-CH₂-</u>); 2P simplete a 8,80 (<u>-NH₂</u>) ^a ; (b)	179-181	éter 2-propanó <u>li</u> co	-
múltiple a 6,37 y 6,50 (<u>O-CH₂-CH₂O</u>); 1P simplete a 7,25 (<u>OH</u>) ^{a,5} .	-	-	-



N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el número 32914/67 de 10 de Julio de 1967, accediéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS ADAMANTANOS", caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de derivados adamantanos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen la siguiente fórmula general:



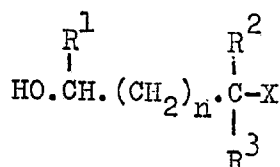
- en la que R, R¹, R² y R³ representa individualmente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, n es un número entero de 0 a 4 y X representa un grupo hidroxilo o el grupo $\begin{matrix} & R^4 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R^5 \end{matrix}$, en el que R⁴ y R⁵ representan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o conjuntamen
- 25.
- 30.

17



te representan $-(\text{CH}_2)_m-$, donde m es un número entero de 4 a 6 ó $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, caracterizado porque comprende la reacción de un derivado adamantano 1-sustituido, capaz de producir un ion 1-adamantónico bajo las condiciones del procedimiento, con un compuesto de fórmula general:

5.



10. en la que R^1 , R^2 , R^3 , n y X son como anteriormente se definen.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R representa un átomo de hidrógeno y X representa al grupo $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array}$, en el que R^4 y R^5 representan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o conjuntamente representan un grupo polimetilénico.

15.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el derivado adamantano 1-sustituido es 1-cloroadamantano, 1-bromoadamantano ó 1-yodoadamantano.

20.

4.- Procedimiento según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de una base.

25.

5.- Procedimiento para la preparación de derivados adamantanos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

- 12 - 17 JUL



Esta memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 JUL 1968

LILLY INDUSTRIES LIMITED.

GÓMEZ ACEBO Y MOER
W. & E. Fernández Ruiz