

359082



ANULADO
14-701

**PROHIBIDA: LA CONSULTA
Y LA EXPEDICION DE
COPIAS Y CERTIFICACIONES**

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DEL 2-AZADAMANTANO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado del 2-azaadamantano.

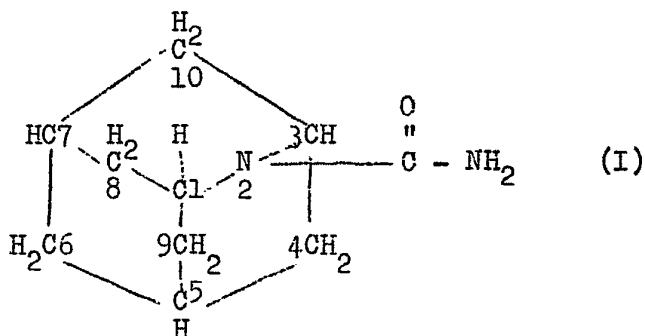
La 2-azaadamantan-2-carboxamida de la fórmula

I

= 2 =



5.



no se había descrito hasta el presente.

10. Como ahora se ha hallado, la 2-azaadamantan-2-carboxamida posee propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad antivírica con índice terapéutico favorable. El compuesto es activo frente una serie de virus, que ocasionan las enfermedades de encefalitis o bien encefalomielitis. La actividad antivírica puede mostrarse mediante ensayos in vitro en los virus siguientes:

15. Semliki Forest Virus, Western Equine Encephalomyelitis Virus, Sindbis Virus, Eastern Equine Encephalitis Virus, Venezuelan Equine Encephalitis Virus.

20. La 2-azaadamantan-2-carboxamida se prepara al hacer reaccionar bajo calentamiento y en un disolvente orgánico, 2-azaadamantano con tetraisocianato silícico, y al tratar luego con una mezcla de agua-alcohol. Como disolvente orgánico se utiliza de preferencia benceno o tolueno.

25. La actividad antivírica así como el índice terapéutico favorable caracterizan los nuevos compuestos de la fórmula general I como materias activas para prevenir y



tratar las enfermedades del virus de animales de sangre caliente, en especial mamíferos. La administración de estas materias activas puede efectuarse en las formas de aplicación apropiadas para ello, en especial oral, rectal o parentéricamente,

5. por ejemplo intramuscular, sobre la mucosa de la nariz, boca y garganta o sobre las vías respiratorias. En general se utiliza los compuestos de la fórmula general I en dosis diarias de 1-100 mg por kg del peso del cuerpo, de preferencia 1-20 mg/kg.
10. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas, contienen en calidad de materia activa, por ejemplo 5-500 mg, de preferencia 25-250 mg de un compuesto de la fórmula general I. Además pueden entrar asimismo en consideración la utilización de dosis correspondientes de formas de aplicación no dosadas unitariamente, como jarabes, sprays, aerosoles, tinturas, pomadas o polvo.
- 15.

- En las formas unitarias de dosis para la aplicación peroral el contenido en materia activa se halla de preferencia entre 10% y 90%. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvos de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de
- 20.
 - 25.



- celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar,
5. que pueden contener todavía por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa
10. diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas de gelatina, así como cápsulas cerradas blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco
15. o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores. Como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas, la materia activa se disuelve o suspende de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar eventualmente esta-
20. bilizadores.
- Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa con una masa de base para supositorios a partir de
25. triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo, manteca



de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores apropiados, y cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.

- Las soluciones de ampollas para la administración parentérica. en especial intramuscular o subcutánea, contienen por ejemplo, un compuesto de la fórmula general I en una combinación de preferencia de 0,5 a 5% como dispersión acuosa elaborada con ayuda de disolventes y/o emulgentes usuales así como eventualmente de estabilizadores.
- 5.
10. Las recetas siguientes aclaran más de cerca la preparación de las formas de aplicación diferentes:
- a) 500 gramos de materia activa, por ejemplo 2-azaadamantan-2-carboxamida, se mezclan con 550,0 gramos de lactosa y 292,0 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz, Tras el secado se mezcla 60,0 gramos de almidón de patata, 60,0 gramos de talco, 10,0 gramos de estearato magnésico y 20,0 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar
15. 10.000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg de contenido de materia activa cada una, que en caso deseado puede estar provista de hendeduras de partición para afinar la dosificación.
- 20.
- b) A partir de 500 gramos de materia activa, por ejemplo 2-azaadamantan-2-carboxamida, 379,0 gramos de lacto-
- 25.



- sa y la solución alcohólica de 6,0 gramos de gelatina se prepara un granulado, que se mezcla tras el secado con 10,0 gramos de anhídrido silícico coloidal, 40,0 gramos de talco, 60,0 gramos de almidón de patata y 5,0 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10,000 núcleos de grageas.
5. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 533,5 gramos de sacarosa cristalizada, 20,0 gramos de goma laca, 75,0 gramos de goma arábica, 250,0 gramos de talco, 20,0 gramos de anhídrido silícico coloidal y 1,5
10. gramos de colorante y se secan. Las grageas obtenidas pesan 190 mg cada una y contienen 50 mg de materia activa cada una.

- El ejemplo siguiente aclara más de cerca la realización del procedimiento según la invención, sin embargo
15. no limita en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO

- 1,37 gramos (10 milimoles) de 2-azaadamantano y 0,5 gramos (2,5 milimoles) de tetraisocianato silíceico (Organic Synthesis 45, 69 (1965)) se calientan a reflujo durante 24 horas en 30 cc de benceno. Se concentra, el residuo se trata con 3 cc de isopropanol al 90% y se calienta a reflujo durante 30 minutos hasta ebullición. La masa así obtenida se trata con 200 cc de benceno y se filtra por el hiflo. El filtrado obtenido se lava dos veces con 100 cc de ácido clorhídrico 0,5-n, cada vez, se seca sobre sulfato magnésico, se concentra y se lava con éter frío, se obtiene la 2-azaadamantan-2-carboxamida de punto de fusión 148-150°,

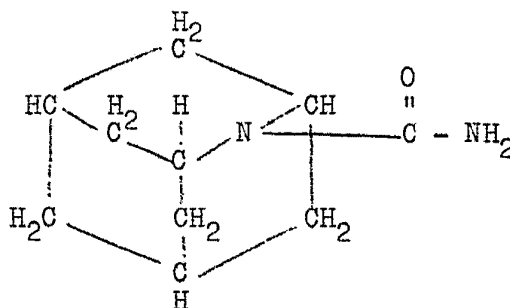


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 14.365/67 del 13.10.67 y 233/68 del 4.1.68, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de 2-azaadamantano, esencialmente de la 2-azaadamantan-2-carboxamida de la fórmula I

10.



15.



caracterizado, porque un 2-azaadamantano se hace reaccionar con tetraisocianato silícico

2. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado del 2-azaadamantano.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11 de Octubre de 1968

p.a.

RAMÓN MARÍA DÍAZ MARTÍNEZ