

364640



88

Int. Cl.⁴ C 07C 51/04, 51/083, 51/41 //

Int. Cl.⁴ // (A 61K 31:19)

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C 07
SUBCLASE C

PATENTE DE INVENCION
por 20 años

a favor de LABORATORIOS HERMES, S.A.
de nacionalidad española
residente en Barcelona, Plaza Duque de Medinaceli, nº 4
por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
DEL ACIDO ADAMANTIL 1-CARBOXILICO CON DIVER-
SOS COMPUESTOS UTILES COMO ANALGESICOS-ANTI-
INFLAMATORIOS"

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de Invención se refiere a un pro-
cedimiento encaminado a la obtención de compuestos del ácido
adamantil 1-carboxílico con diversos analgésicos-antiinflamato-
rios.

- 5. Las propiedades particulares que presenta la molécula de adamantano en lo que se refiere a efectos estéricos y propiedades lipófilas hacen que la asociación de esta molécula a diversos grupos farmacóforos en forma de éster o amida del ácido adamantil 1-carboxílico modifique de forma valiosa la distribución y metabolización del fármaco en el organismo.
- 10.

POOR
QUALITY



Estos derivados se han conseguido mediante varios procedimientos, como, por ejemplo, la reacción entre un haluro del ácido y el sustrato en presencia de una base aceptora del ácido liberado, o bien la reacción del sustrato con el anhídrido o

5. con un anhídrido mixto, generalmente en presencia de base orgánica o en medio acuoso con una base inorgánica o, en su caso, en presencia de exceso de amina reaccionante. Aplicando estos procedimientos generales descritos, se han obtenido los ésteres del ácido adamantil-1-carboxílico con ácido salicílico y las
10. amidas del ácido entranílico fenámico, mefenámico, niflúmico y otros ácidos de propiedades analgésicas y antiinflamatorias.

- Como basesceptoras del ácido liberado se han empleado bases orgánicas, como piridina, trietilamina, dimetilanilina y otras, o inorgánicas, como hidróxidos o carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos en solución acuosa, empleándose una u otra, según los casos.
- 15.

La reacción puede hacerse en un disolvente orgánico, como éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno u otro o en solución acuosa, según la reactividad del agente acilante.

20. Para la mejor comprensión de la presente memoria descriptiva, a continuación se reseñan dos ejemplos prácticos de ejecución del procedimiento de la demanda.

Ejemplo 1.

- A una solución de 3,85 gr. de ácido salicílico y
25. 2,3 ml. de piridina en 30 ml. de benceno se añade una solución bencénica del cloruro del ácido adamantil-1-carboxílico, correspondientes a 5,15 gr. de ácido. La mezcla se refluxa durante 4 horas y se deja reposar durante una noche. Se filtra el clorhidrato de piridina formado y el disolvente se destila a baja presión. El residuo cristaliza rápidamente, obteniéndose 8,0 gr.
- 30.



de adamantilcarboxilato de salicílico, que recristalizado en alcohol, funde a 166-7°.

Ejemplo 2.

- Se disuelven 2,5 gr. de ácido antranílico en 50 ml. de éter y se añaden 2 ml. de piridina. A esta solución enfriada se añade una solución, también fría, de cloruro de ácido adamantil 1-carboxílico, correspondiente a 3,28 gr. de ácido, en 30 ml. de éter, agitando. La mezcla se deja reposar durante una noche y después se lava con HCl diluido, agua y solución de bicarbonato sódico. Acidulando la solución a pH 4. se separan cristales, que, recristalizados en etanol, funden a 222-4°.
- 5.
- 10.

- Debe indicarse que la invención no queda limitada a los ejemplos descritos, sino que se extiende a todas las variaciones en los detalles experimentales, como son temperatura, tiempo, tipo y cantidad de disolventes, formas de separación y purificación y todo cuanto no altere, cambie o modifique la esencialidad del procedimiento.
- 15.

N O T A

REIVINDICACIONES

20. Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

- 1ª.-Procedimiento para la obtención de derivados del ácido adamantil 1-carboxílico con diversos compuestos útiles como analgésicos-antiinflamatorios, que se caracteriza esencialmente por emplearse haluros, anhídridos o anhídridos mixtos del ácido adamantil 1-carboxílico, utilizándose como aceptor del ácido liberado una base generalmente orgánica, tal como piridinas, trietilamina, dimetilaminas, quinolinas u otras, pudiéndose emplear asimismo una base inorgánica, como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos.
- 25.
- 30.



- 2ª.-Procedimiento para la obtención de derivados del ácido adamantil 1-carboxílico con diversos compuestos útiles como analgésicos-antiinflamatorios, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de que la reacción se efectua en un disolvente adecuado, tal como benceno, éter, piridina, tetrahidrofurano, dioxano u otro, o en solución acuosa, según la reactividad del agente acilante empleado, realizándose la extracción del producto resultante por medio de un disolvente orgánico conveniente, en el que sea soluble, eliminándose el disolvente por destilación o bien haciendo precipitar el aludido producto obtenido y separando el solvente por filtración.
- 5.
- 10.

3ª.-PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL ACIDO ADAMANTIL 1-CARBOXILICO CON DIVERSOS COMPUESTOS UTILES COMO ANALGESICOS-ANTIINFLAMATORIOS.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren con la esencialidad propia de la misma.

Consta la presente Memoria descriptiva de cuatro páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 12 Marzo de 1969

P. A.
E. ESCRIG
P. P.