



CASE 4-3020/GC 369+

377921

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>B.07</u> <u>B.61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO ADAMANTILCARBOXAMIDOFENILACETICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

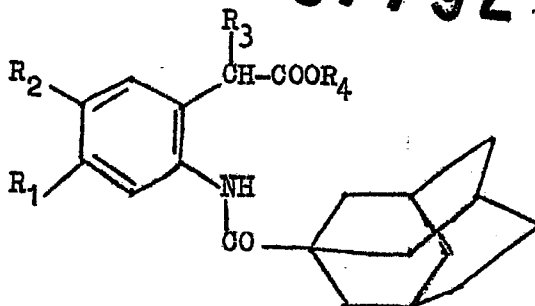
La presente invención se refiere a derivados de ácido adamantilcarboxamidofenilacético con utilidad farmacéutica, a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos uno de los citados compuestos como ingrediente activo.

Se han encontrado que los derivados de ácido fenilacético de la fórmula I

POOR
QUALITY

377921

377921



5.

(I)

en la que

10. de R₁ y R₂, una representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior y la otra representa hidrógeno, o R₁ y R₂ representan alcoxilo inferior, R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior, y R₄ representa hidrógeno o alquilo inferior,

15. poseen propiedades farmacológicas interesantes. En animales de sangre caliente, los citados compuestos demuestran las propiedades de inhibir y reducir la inflamación y de suprimir respuesta inmunes; así los citados compuestos son útiles como agentes antiinflamatorios.

20. En las definiciones anteriores que pertenecen a la fórmula I, el término "alquilo inferior" y "alcoxilo inferior" definen grupos alquílicos y alcoxílicos, que comprenden a lo sumo 4 átomos de carbono. Ilustrativos de las partes alquílicas en los citados grupos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario y tercibutilo.

25.

Las N-aril-adamantil-1-carboxamidas y los ácidos N-acil-aminofenilacéticos se han descrito en la literatura. Así, se conoce la 1-adamantan-carboxanilida, compárese Chem.

377921

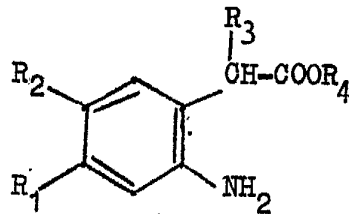


Comm. 16, 373 (1965); además, han sido indicados una pluralidad de derivados N-aloantílicos de ácidos aminofenilacéticos, compárese Ber. 55B, 826 - 842 (1922), J. Am.Chem. Soc. 77, 3844 - 3850 (1955) y J.Am.Chem.Soc. 78, 172-174

- 5. (1956). No se han registrado en las citadas publicaciones propiedades no biológicas, en particular propiedad antiinflamatoria, para ninguno de estos compuestos. Así no se podía anticipar de ninguna forma que una combinación de las características estructurales como se realiza en los compuestos arriba definidos de la fórmula I, proporcionarían productos de interés farmacológico y utilidad terapéutica.

Los compuestos de la fórmula I se preparan mediante un procedimiento que comprende la acilación de un compuesto de la fórmula II

15.



(II)

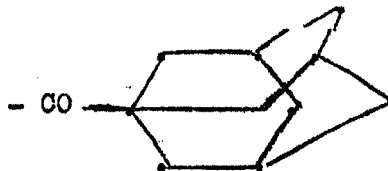
20.

en la que

R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen las significaciones definidas bajo la fórmula I,

con un agente acilante que contiene el grupo

25.





377921

y, si se desea, la transformación de un producto de la fórmula I, en la que R_4 es alquilo inferior, al ácido correspondiente mediante hidrólisis, o, si se desea, la transformación de un producto de la fórmula I, en el que R_4 es hidrógeno, al éster correspondiente mediante esterificación.

5. El procedimiento de acilación consiste en la reacción de una amina de la fórmula II con un derivado funcional de ácido l-adamantancarboxílico. Es ventajoso utilizar un haluro de ácido, por ejemplo el cloruro o bromuro de ácido. En tales casos es indicado realizar la acilación en presencia de un agente ligador de ácido y, convenientemente, en un medio líquido, así es particularmente conveniente realizar la acilación en una base líquida, tal como por ejemplo piridina, con la adición opcional de un disolvente inerte.

10. A causa de que los rendimientos son afectados adversamente por la presencia de contaminantes hidroxílicos y/o amínicos (primarios y secundarios), las bases nitrogenadas orgánicas deben ser aminas terciarias anhidras. Como disolventes inertes son apropiados, hidrocarburos aromáticos inferiores, tal como benceno.

15. En ocasiones, es ventajoso preparar un ácido carboxílico comprendido para la fórmula I, mediante hidrólisis del éster correspondiente resultante de la acilación de un aminoéster de la fórmula II, en la que R_4 es alquilo inferior.

20. Una forma preferida de hidrólisis consiste en el tratamiento de un compuesto de la fórmula II con una base acuosa, por ejemplo hidróxido, carbonato o bicarbonato sódico o potásico. Al realizar la citada hidrólisis, se calien

377921



- tan un éster de la fórmula II y una solución acuosa de la base (0,1 a 1 N) ventajosamente a temperatura de reflujo, hasta que se obtiene una solución homogénea. Bajo enfriado, puede precipitar la sal de un ácido de la fórmula I de la
5. citada solución y se recoge, por ejemplo mediante filtración. Sin embargo, en general es indicado ajustar el pH de la solución a un valor de 7 o por debajo, preferentemente a un pH de 4 o por debajo, que da por resultado la separación de un producto de la fórmula I. El citado producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas convencionales, tal como filtración y/o extracción con un disolvente apropiado y recristalización.
- 10.

- Inversamente, un producto acílico de la fórmula I puede esterificarse para dar el éster alquílico correspondiente.
- 15.

Los aminoésteres de partida de la fórmula II son conocidos o pueden prepararse a partir de productos químicos conocidos mediante procedimientos conocidos.

- Los ejemplos no limitativos siguientes ilustran la fabricación de los compuestos de la fórmula I en más detalle. Las temperaturas están en grados centígrados.
- 20.

EJEMPLO 1.-

Acido 2-(1-adamantilcarboxamido)fenilacético.

- (a) - Una mezcla de 2-(1-adamantilcarboxamida)fenil-acetato metílico (23,3 gramos) e hidróxido sódico (100 cc; 1N) se calienta a reflujo hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución se filtra, se enfría a temperatura ambiente y se ajusta el pH a 3 con ácido clorhídrico 6n. Precipita un sólido blanco pegajoso que se
- 25.

377921



disuelve en etanol caliente. Luego se adiciona agua sufi -
ciente para inducir a cristalización. El producto deseado
recristaliza en etanol acuoso como agujas incoloras que fun-
den a 230-231°.

5. El compuesto de partida se prepara como sigue :

(b) - Se disuelve 2-aminofenilacetato metílico (20
gramos) en piridina seca (150 cc) y se enfría a 0°. Se adi-
ciona cloruro 1-adamantancarboxílico (28 gramos) lentamente
con agitación vigorosa. Al completar la adición, la reac -

10. ción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, el
clorhidrato de piridina formado durante la reacción se sepa-
ra luego por filtración. Tras adición del agua a lo filtra-
do precipita el producto deseado. El precipitado se sepa-
ra por filtración y recristaliza en etanol acuoso para dar
2-(1-adamantilcarboxamido)fenilacetato metílico como pris -

15. mas incoloras que funde a 130-131°.

EJEMPLO 2.-

Acido 2-(1-adamantilcarboxamido)-4-metilfenilacético.

(a) - Se calienta a reflujo una mezcla de 2-(1-ada-
20. mantilcarboxamido)-4-metil-fenil-acetato (12,6 gramos) y
150 cc de solución de hidróxido sódico 0,5 N hasta que se
obtiene una solución homogénea. La solución se enfría a 20°
se filtra y ajusta a un pH de 4 con ácido clorhídrico 3N. El
sólido se recoge por filtración y recristaliza en etanol
25. acuoso para dar el producto como placas incoloras, punto de
fusión 214-215°.

El material de partida se obtiene como sigue :

(b) - Esferas de metal de sodio (23 gramos) se adi-
cionan con agitación a velocidad moderada a etanol absoluto

377921



- (1000 cc) contenidos en un matraz de tres cuellos y 5 litros de capacidad, equipado con agitador, condensador y embudo goteador. Luego se adiciona a gotas malonato dietílico (160,2 gramos) por medio del embudo goteador seguido por la
5. adición de 3-nitro-4-clorotolueno (171,6 gramos). La mezcla se calienta a reflujo durante 2,5 horas después de lo cual se destila el etanol a presión atmosférica. En el matraz reaccional se adiciona luego etanol absoluto (1000 cc) e hidróxido potásico al 10% (1000 cc) y la mezcla se calienta a
10. continuación a reflujo durante 1,5 horas, seguido por destilación del etanol a presión atmosférica. La solución se enfría a temperatura ambiente y se extrae 2 veces con 500 cc de éter. La capa acuosa básica se ajusta a un pH de 1 por medio de ácido clorhídrico 6N para producir un sólido pardo.
15. El producto se recoge por filtración y se seca durante 18 horas a 70°/10, mm. El ácido 4-metil-2-nitrofenilacético funde a 167-168°.

- (c) - Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de ácido 4-metil-2-nitrofenilacético (17,5 gramos), metanol absoluto (250 cc) y ácido sulfúrico concentrado (5 cc), luego se extrae el disolvente en exceso por destilación. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se hace básica con una solución de hidróxido amónico al 10%, se diluye con agua (500 cc) y se extrae 2 veces con 300 cc de éter. Los
20. extractos de éter se secan sobre sulfato magnésico, se clarifica, se filtra, y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida para producir 4-metil-2-nitrofenilacetato metílico como un aceite de color ámbar.
25. (d) - El 4-metil-2-nitrofenilacetato metílico

377921



oleoso se disuelve en acetato etílico (150 cc) y se adiciona como catalizador 5 % de paladio sobre carbono (1 gramo). La mezcla reaccional se hidrogena a presión atmosférica hasta que se consumen tres equivalentes molares de hidrógeno. El

5. catalizador se extrae por filtración y lo filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida a 30-35^o, produciendo 2-amino-4-metilfenilacetato metílico como un aceite.

- (e) - A una solución agitada de 2-amino-4-metilfenilacetato metílico (7,5 gramos) en piridina seca (150 cc)
10. se adiciona cloruro 1-adamantancarboxílico (8,4 gramos) en una porción, manteniendo la temperatura reaccional de 25 a 30^o. La mezcla se agita durante 15 minutos durante cuyo tiempo se separa cloruro de piridinio. La mezcla se diluye con 200 cc de agua y el precipitado se recoge por filtración para producir 2-(1-adamantilcarboxamido)-4-metil-fenilacetato metílico, punto de fusión 144-145^o.
- 15.

EJEMPLO 3.-

Acido 2-(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluormetilfenilacetico.

- (a) - Se calienta a reflujo una mezcla de 2-(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluormetilfenilacetato metílico (30
20. gramos) y solución de hidróxido sódico 0,5 N (200 cc) hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución se clarifica, se filtra y se enfría a temperatura ambiente. El pH de lo filtrado se ajusta a pH de 4 con ácido clorhídrico 3N
25. y el sólido se recoge por filtración. La recristalización en etanol acuoso da el producto como placas incoloras, punto de fusión 218-219^o.

El compuesto de partida se obtiene como sigue :

- (b) - A una mezcla de 2-amino-4-trifluormetilfe-

377921



- nil-acetato metílico (17,7 gramos) en 200 cc de piridina se ca se adiciona cloruro 1-adamantancarboxílico (15,1 gramos) en una porción. La mezcla se mantiene a 20° y se agita durante 5 minutos en cuyo tiempo se separa cloruro de piridinio. La mezcla reaccional se diluye con agua (400 cc). Con agitación ulterior precipita el producto. El sólido se recoge por filtración, se lava dos veces con 50 cc de agua y se seca en vacío. El 2-(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluor metilfenilacetato metílico obtenido funde a 120-122°.
5. EJEMPLO 4.-
Acido 2-(1-adamantilcarboxamido)-5-fluorfenilacetico.
(a) - Se calienta a temperatura de reflujo una mezcla de 2-(1-adamantilcarboxamido)-5-fluor-fenilacetato metílico (11,1 gramos) e hidróxido sódico 0,5 N (200 cc) hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución se clarifica, se filtra, se diluye con agua (250 cc), se enfría a temperatura ambiente y se hace ácida a un pH de 4 con ácido clorhídrico 6N. El producto se recoge por filtración y recristaliza en etanol acuoso para dar agujas incoloras, punto de fusión 247-248°.
15. El compuesto de partida se obtiene como sigue :
(b) - Se calienta a reflujo durante 90 minutos una mezcla de 5-fluor-2-nitrofenilacetoneitrilo (10 gramos) y ácido clorhídrico concentrado (75 cc). La mezcla reaccional se vierte en agua fría (300 cc) con agitación después de lo cual precipita el ácido 5-fluor-2-nitrofenilacético. El sólido se recoge por filtración y se seca en vacío, punto de fusión 151-155°.
20. (c) - Se calienta a reflujo durante 2 horas una
- 25.

377921



mezcla de ácido 5-fluor-2-nitrofenilacético (8,1 gramos), metanol absoluto (150 cc) y ácido sulfúrico concentrado (5 cc). Se evapora el exceso de metanol, el residuo se diluye con 200 cc de agua, y la solución se hace básica con solu-

5. ción de hidróxido amónico al 10 %. La capa acuosa básica se extrae dos veces con 200 cc de éter. Los extractos etéreos se clarifican, se secan sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evapora bajo presión reducida para producir 5-fluor-2-nitrofenilacetato metílico como un aceite.

10. (d) - A 5-fluor-2-nitrofenilacetato metílico (7,7 gramos) disuelto en etanol absoluto (200 cc), se adiciona paladio al 5% sobre sulfato de bario (1 gramo). La mezcla se hidrogena a presión atmosférica y a 20° hasta que se consumen tres equivalentes molares de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y lo filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida para producir 5-fluor-2-aminofenilacetato metílico como un aceite.

15. (e) - Se prepara una mezcla al disolver 5-fluor-2-aminofenilacetato metílico (6,4 gramos) en piridina seca (150 cc). Se adiciona cloruro 1-adamantan-carbonílico (7,2 gramos) a la solución de piridina que se agita en una porción. La mezcla se agita vigorosamente durante 3-5 minutos y luego se diluye con agua (400 cc) precipitando un sólido que se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar 2-(1-adamantilcarboxamido)-5-fluorfenil-acetato metílico, punto de fusión 140-142°.

20. (f) - En una forma análoga, se obtiene a partir de 2-(2-aminofenil)propionato metílico, y cloruro 1-adamantan-carbonílico, el producto, 2-(2-(1-adamantilcarboxamido)-fe-

25.

- 11 -
377921



nil/propionato metílico, punto de fusión 97-99°, que al saponificar con hidróxido sódico 0,1 N, produce ácido 2-(1-adamantilcarboxamido)-fenil/propiónico, punto de fusión 190-192° (en etanol acuoso).

5. EJEMPLO 5.-

Acido 2-(1-adamantilcarboxamido)-5-metoxifenilacético.-

- (a) - Se calienta a reflujo una mezcla de 2-(1-adamantilcarboxamido)-5-metoxi-fenilacetato metílico (22 gramos) e hidróxido sódico 0,5 N (150 cc) hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución se clarifica, se filtra, se diluye con agua (200 cc), se enfría a temperatura ambiente y se hace ácida con ácido clorhídrico 3 N a un pH de 4. El producto se recoge por filtración, se lava con agua y recristaliza en etanol acuoso, punto de fusión 188-189°.
- 10.
- 15.

El compuesto de partida se prepara como sigue :

(b) Se prepara ácido 5-metoxi-2-nitrofenilacético de acuerdo con el procedimiento descrito por C.F. Koelsch, J.Am.Chem. Soc. 66, 2019 - 2020 (1944).

- (c) - Tras disolver ácido 5-metoxi-2-nitrofenilacético (33 gramos) en metanol absoluto (200 cc), se adiciona ácido sulfúrico concentrado . La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. El disolvente en exceso se separa por destilación, el residuo se deslie con agua (550 cc), y la solución se hace básica con hidróxido amónico al 10%. La solución acuosa se extrae con éter (3 x 300 cc). Los extractos etéreos se clarifican, se secan sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evapora bajo presión reducida para producir 5-metoxi-2-nitrofenilacetato metílico,
- 20.
- 25.

377921



punto de fusión 162-164°.

- (d) - 5-metoxi-2-nitrofenilacetato metílico (34,1 gramos) se disuelven en acetato etílico (200 cc) y se adiciona como catalizador 5% de paladio sobre sulfato de bario (3 gramos). La mezcla se hidrogena a presión atmosférica a 20°, hasta que se han consumido tres equivalentes molares de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y lo filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida para producir 5-metoxi-2-aminofenilacetato metílico como un aceite.

10.

- (e) - A una mezcla de 5-metoxi-2-aminofenilacetato metílico (9,7 gramos) en piridina seca (80 cc) se adiciona cloruro 1-adamantancarboxílico (9,9 gramos) mientras se agita. Después de unos pocos minutos precipita cloruro de piridinio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se diluye con agua (300 cc) después de lo cual precipita 2-(1-adamantilcarboxamido)-5-metoxifenilacetato metílico. El sólido se recoge por filtración y se lava dos veces con 100 cc de agua. El compuesto crudo funde a 163-165°.

15.

20.

EJEMPLO 6.-

Acido 2-(1-adamantilcarboxamido)-4,5-dimetoxifenilacético

- (a) Se calienta a reflujo una mezcla de 2-(1-adamantilcarboxamido)-4,5-dimetoxifenilacetato metílico (16,5 gramos) y solución de hidróxido sódico 0,5 N (200 cc) hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución caliente se clarifica, se filtra y se enfría a temperatura ambiente. Luego la solución se ajusta a un pH de

25.



4 con ácido clorhídrico 3 N después de lo cual precipita un sólido. El producto se recoge por filtración y recristaliza en etanol acuoso, punto de fusión 230-232°.

El compuesto de partida se prepara como sigue :

5. (b) - Se prepara 2-amino-4,5-dimetoxifenilacetato metílico de acuerdo con el procedimiento descrito por G.N. Walker, J. Am.Chem.Soc. 77, 3844 - 3850 (1955).
- (c) - A una mezcla agitada de 2-amino-4,5-dimetoxifenilacetato metílico (21,8 gramos) en piridina seca (150 cc)
10. se adicionan cloruro 1-adamantancarboxílico (19,2 gramos) mientras se mantiene la temperatura reaccional a 30° por medio de un baño de agua helada. La mezcla reaccional se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, en cuyo tiempo se diluye con agua (400 cc) con lo cual se separa un
15. aceite viscoso. La capa acuosa se decanta y el aceite residual solidifica bajo trituración con 150 cc de éter y machacado. El sólido se recoge por filtración y recristaliza en metanol acuoso para producir 2-(1-adamantilcarboxamido)-4,5-dimetoxifenilacetato metílico, que funde a 149-150°.
20. EJEMPLO 7.-
2-(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluormetilfenilpropionato metílico.
- (a) - A una solución agitada de 2-(2-amino-4-trifluormetilfenil)propionato metílico (16,6 gramos) en piridina
25. seca (100 cc) se adiciona cloruro 1-adamantancarboxílico (13,9 gramos) en una porción, manteniendo una temperatura reaccional de 30-40°. La mezcla se agita durante 1 hora durante cuyo tiempo se separa cloruro de piridinio. La mezcla se diluye con agua (400 cc) y el precipitado se recoge



377921

por filtración. El sólido recristaliza en etanol acuoso para producir 2- $\sqrt{2}$ -(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluormetilfenil/propionato metílico como placas incoloras, punto de fusión 121-122°.

5. El compuesto de partida se prepara como sigue :

(b) - A una solución enfriada con baño de hielo de 2-nitro-4-trifluormetilfenilacetato metílico (40,0 gramos) en dimetilformamida (250 cc) se adicionan 6,4 gramos de una dispersión oleosa al 57% de hidruro sódico seguido por la

10. adición de yoduro metílico (107,9 gramos). La mezcla se calienta a 40° hasta que el color de la solución cambia a un amarillo profundo. La solución se vierte en agua helada, se extrae en éter, y la solución etérea se lava con agua, se seca, se clarifica y filtra. El disolvente se evapora hasta se-

15. quedad bajo presión reducida. Se obtiene 2-(2-nitro-4-trifluormetilfenil)propionato metílico en forma de un aceite amarillo.

(c) - A una solución de 2-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)propionato metílico (42,5 gramos) en acetato etílico (300 cc), se adiciona un catalizador de 5% de paladio sobre sulfato de bario (5,2 gramos). La mezcla se hidrógena a presión atmosférica y temperatura ambiente hasta que se consumen tres equivalentes molares de hidrógeno. El catalizador se extrae por filtración y el disolvente se evapora hasta se-

20. quedad bajo presión reducida a 30°. Se obtiene 2-(2-amino-4-trifluormetilfenil)propionato metílico en forma de un aceite amarillo pardo.

EJEMPLO 8.-

Acido 2- $\sqrt{2}$ -(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluormetilfenil/pro-



377921

pionico.

- Se calienta a reflujo una mezcla de 2- $\overline{2}$ -(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluormetilfenil/propionato metílico (19,2 gramos) y solución de hidróxido sódico 0,45 N (400 cc)
5. hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución se enfría y se extrae dos veces con éter (250 cc). Luego, la capa acuosa se hace ácida a un pH de 1 con ácido clorhídrico 6 N y el precipitado se recoge por filtración. El sólido recristaliza en etanol acuoso para producir ácido 2- $\overline{2}$ -(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluorometilfenil/propionico
10. que funde a 215-216°.

EJEMPLO 9.-

2- $\overline{2}$ -(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluormetilfenil/hexanoato metílico.

15. (a) - A una solución agitada de 2-(2-amino-4-trifluormetilfenil)hexanoato metílico (17,6 gramos) en piridina seca (50 cc) se adiciona cloruro 1-adamantancarboxílico (12,3 gramos) en una porción, manteniendo una temperatura reaccional de 30 a 45°. La mezcla se agita durante 1 hora
20. durante cuyo tiempo se separa cloruro de piridinio. La mezcla se diluye con agua (400 cc) y el precipitado se recoge por filtración. El sólido recristaliza en etanol acuoso para producir 2- $\overline{2}$ -(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluormetilfenil/hexanoato metílico como cristales incoloros, punto
25. de fusión 127-128°.

El compuesto de partida se prepara como sigue :

- (b) - A una solución enfriada en baño de hielo de 2-nitro-4-trifluormetilfenilacetato metílico (27,5 gramos) en dimetilformamida (200 cc) se adiciona 4,4 gramos de di-

377921



persión de aceite al 57% de hidruro sódico seguido por la adición de n-bromobutano (28,5 gramos). La mezcla se calienta a 120° hasta que el color de la solución cambia a un amarillo profundo. La solución se vierte sobre agua helada, se extrae en éter y la solución etérea se lava con agua, se clarifica, se seca y filtra. El disolvente se evapora hasta sequedad bajo presión reducida a 30°. Se obtiene 2-(2-nitro-4-trifluormetilfenil)hexanoato metílico en forma de un aceite de color ámbar. Este aceite se destila para producir 19,5 gramos de un aceite amarillo, punto de ebullición 100-103°/0,005 Torr.

5.

10.

(c) - A una solución de 2-(2-nitro-4-trifluormetilfenil)-hexanoato metílico (19,5 gramos) en acetato etílico (250 cc) se adiciona un catalizador de 5% de paladio sobre sulfato de bario (3,5 gramos). La mezcla se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente hasta que se consumen tres equivalentes molares de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y a 30°. Se obtiene 2-(2-amino-4-trifluormetilfenil)hexanoato metílico en forma de un aceite amarillo pálido.

15.

20.

EJEMPLO 10.-

Acido 2-2-(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluormetilfenil Hexanoico.

25.

Se calienta a 80° durante 18 horas una mezcla de 2-2-(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluormetilfenil-hexanoato metílico (18,7 gramos), bicarbonato sódico (32,8 gramos), metanol (300 cc) y agua (20 cc). La solución se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y se diluye con

377921



agua (400 cc). La solución se extrae dos veces con éter (250 cc) y la capa acuosa se hace ácida a un pH de 1 con ácido clorhídrico 6 N. La capa acuosa se extrae con éter y la solución etérea se lava con agua, se trata con carbón, se

5. seca y filtra. El disolvente se evapora hasta sequedad y el sólido obtenido recristaliza en éter-éter de petróleo (punto de ebullición 30-40°) para producir ácido 2-2-(1-adamantilcarboxamido)-4-trifluorometilfenilhexanoico, punto de fusión 170-171,5°.

10. EJEMPLO II.-

Acido 2-(1-adamantilcarboxamido)fenilacético

Se disuelve un ácido 2-aminofenilacético (3,02 gramos) en piridina seca (50 cc) y se enfría a 0°, y se adiciona lentamente cloruro 1-adamantan-carbonílico (3,97 gramos)

15. con agitación vigorosa. Tras completar la adición, se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, el clorhidrato de piridina formado durante la reacción se separa luego por filtración. Después de la adición de agua (250 cc) a lo filtrado, se extrae el producto deseado en cloroformo

20. (250 cc). El extracto de cloroformo se lava con agua (750 cc; 3 x 250 cc) y se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El producto es purificado por partición del material crudo entre solución de bicarbonato sódico y éter. La solución acuosa se separa y acidifica

25. ca con ácido clorhídrico 6 N, con lo que el producto precipita como un sólido blanco viscoso, que se recoge por filtración. El producto deseado recristaliza en etanol acuoso como agujas incoloras que funden a 230-231°.

Para el propósito de administración, los compues-



tos de la fórmula I pueden incorporarse en composiciones y formas unitarias de dosificación.

El término forma unitaria de dosificación se refiere a unidades discretas físicamente apropiadas como dosifica-

5. ciones unitarias para mamíferos, comprendiendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un diluyente, soporte o vehículo farmacéutico apropiado.

10. Las formas usuales de dosificación unitaria farmacéutica para administración interna, comprenden tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, jarabes y similares, que incluyen formulaciones que se liberan en forma sostenida que pueden componerse por cualquiera de los procedimientos conocidos.

15. Los ejemplos siguientes ilustran la producción de formas de dosificación unitaria:

EJEMPLO 12.-

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad/cápsula</u>
Acido 2-(1-adamantilcarboxamido)	
fenilacético	100 mg
Almidón de maiz	200 mg

Los ingredientes siguientes se mezclan e introducen en una cápsula de gelatina dura de dos piezas.

EJEMPLO 13.-

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad/tableta</u>
Acido 2-(1-adamantilcarboxamido)-4-	
trifluormetilfenilacético	50 mg
Almidón de maiz	130 mg
Lactosa	160 mg

377921



Dioxido silíceo coloidal	4 mg
Gelatina	5 mg
Estearato magnésico	1 mg

Los ingredientes siguientes se mezclan a fondo y se prensan en tabletas apropiadas para la administración oral de 50 mg de ingrediente activo. Las tabletas pueden estar hendidas para permitir la administración de dosis fraccionadas.

EJEMPLO 14.-

10.	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad/tableta</u>
	Acido 2-(1-adamantilcarboxamido) fenilacético	100 mg
	Lactosa	80 mg
	Almidón de maíz	70 mg
15.	Almidón soluble	15 mg
	Estearato magnésico	5 mg

Los tres primeros ingredientes se mezclan a fondo y se granulan con una solución del almidón soluble. Este granulado se seca, se mezcla con el estearato magnésico y se prensa en núcleos de tableta que revisten, por ejemplo con azúcar.

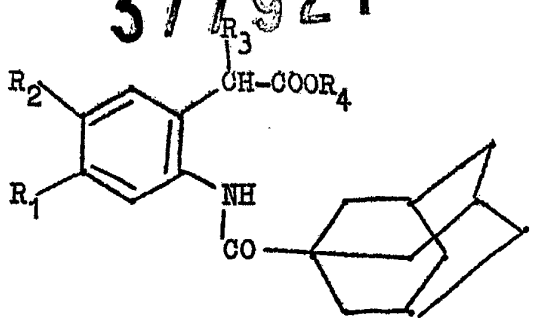
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 810.828 del 26 de marzo de 1969.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido adamantilcarboxamidofenilacético de la fórmula I



377921



(I)

5.

en la que

uno de los símbolos R₁ y R₂ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, alquilo inferior, o alcoxi inferior y el otro significa hidrógeno, o R₁ y R₂ significan alcoxi inferior,

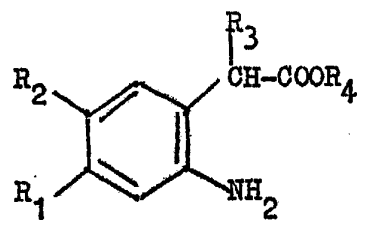
10.

R₃ significa hidrógeno o alquilo inferior y

R₄ significa hidrógeno o alquilo inferior,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II,

15.



(II)

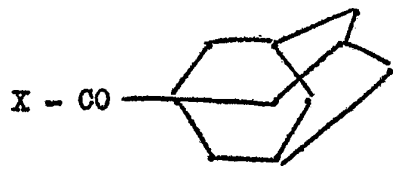
20.

en la que

R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

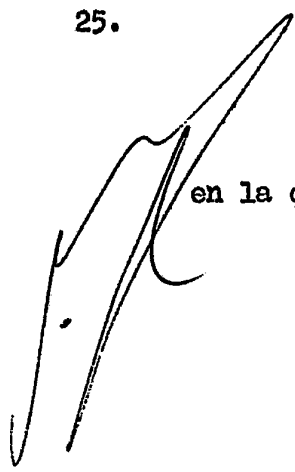
con un agente de acilación de la fórmula III

25.



(III)

en la que





377921

X significa un grupo de partifa aniónico, de preferen-
cia un átomo de cloro o de bromo,
y el producto aislado, eventualmente un producto de la clase
de éster de la fórmula I, en la que R_4 representa alquilo in-
5. ferior, se hidroliza para formar el ácido carboxílico corres-
pondiente, o un ácido carboxílico de la fórmula I, en la que
 R_4 representa hidrógeno se transforma en el éster alquílico
inferior correspondiente.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, ca-
10. racterizado porque a partir de un éster alquílico inferior
de la fórmula II y un cloruro o bromuro de ácido adamantan-1-
-carboxílico en presencia de un agente ligador de ácido se
prepara el éster alquílico inferior correspondiente de la
fórmula I.

15. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se hidroliza un producto de la fórmula I,
en la que R_4 significa alquilo inferior.

20. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 3, ca-
racterizado porque se realiza la hidrólisis en presencia de
un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino y el
producto se aísla como sal de metal alcalino o como ácido
carboxílico.

5.- Procedimiento para la preparación de deriva-
dos del ácido adamantilcarboxamidofenilacético.

25. Según se describe y reivindica en la presente memo-
ria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, a 26 de marzo de 1970.

p.a.

JAIMÉ ISERN

p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO