



1970

379188

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INTRODUCCION

Solicitante: SOCIETE D'ETUDES, DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES ET ME-
DICALES E.R.A.S.M.E.

Residencia: 67 Avenue de Wagram, PARIS 17e, Francia.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
DERIVADOS DE ADAMANTANO".

379188

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C07 A.61
SUBCLASE	B B

MJ/S



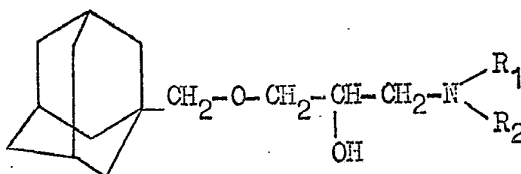
970

1

Este invento se refiere a nuevos derivados de adamantano útiles en terapéutica y en los procedimientos para su preparación.

5

Los nuevos derivados tienen la siguiente fórmula general:



I

10

donde $\begin{matrix} \diagup R_1 \\ N \\ \diagdown R_2 \end{matrix}$ es una amina primaria o secundaria con uno o dos radicales alquilo C_1-C_8 , lineales o ramificados, saturados o insaturados; o bien representa una amina primaria con un radical cicloalquilo C_4-C_7 ; además, es posible que los dos radicales alquilo R_1 y R_2 estén unidos directamente o mediante un átomo de oxígeno o de nitrógeno para formar aminas heterocíclicas como pirrolidina, piperidina, hexamtilenimina, morfolina, N-metilpiperazina, 2,2,5,5-tetrametilpirrolidina, 2,5-dihidro-2,2,5,5-tetrametilpirrolidina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina y 1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametilpiridina.

15

20

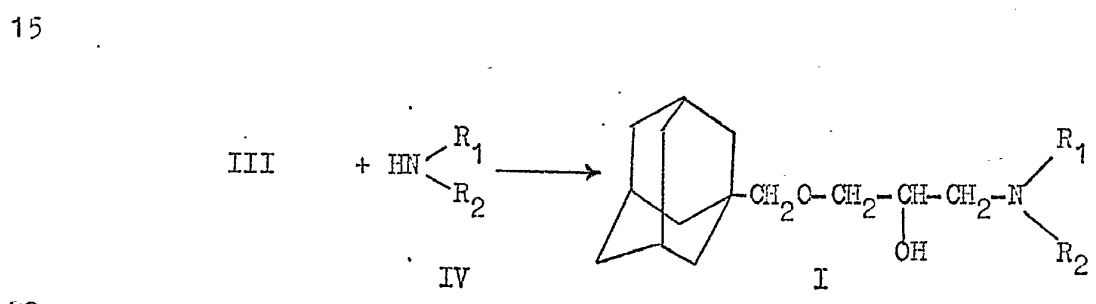
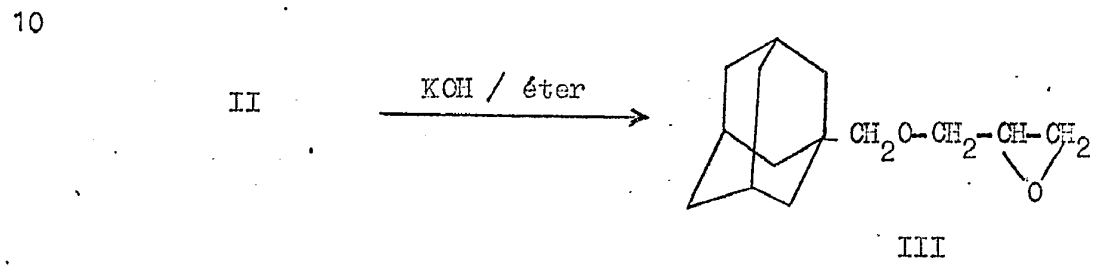
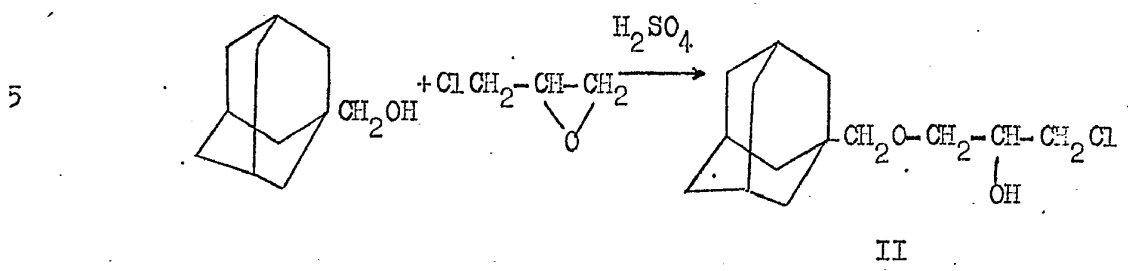
El invento se refiere también a las sales de estos compuestos útiles desde el punto de vista farmacéutico, con ácidos inorgánicos y orgánicos.

25

Los compuestos de este invento pueden ser obtenidos



1 por el método siguiente:



20 donde N $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ tiene el significado dado anteriormente.

25 El compuesto II se prepara haciendo reaccionar 1-hidroximetil-adamantano con epiclorohidrina y con una cantidad catalítica de H_2SO_4 concentrado. Se calienta a una temperatura comprendida entre 70° y $150^\circ C$, preferi-

1 blemente a 125°C , durante un periodo que oscila entre 20
y 60 horas, preferiblemente de 45 horas.

5 Se destila a vacío intenso el producto II que se
hace reaccionar con agitación con KOH anhidro pulveriza-
do en éter etílico anhidro, a la temperatura ambiente y
durante un tiempo que varía entre 10 y 40 horas, preferi-
blemente de 25 horas. Por destilación a vacío, se obtiene
1-(adamantilmetiloxi)-2,3-epoxipropano III.

10 Los compuestos del invento de fórmula I se preparan
haciendo reaccionar el epóxido III con la amina IV conve-
niente, en un disolvente polar como los alcoholes alifáti-
cos de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada,
conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente
alcohol n-amílico o alcohol n-hexílico, a una temperatura
15 de $50-185^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $135-160^{\circ}\text{C}$, durante un tier-
po que oscila entre 4 y 30 horas, de preferencia entre 15
y 22 horas. Para las aminas cuyo punto de ebullición es
bajo, la reacción se efectúa en autoclave. Los derivados
de fórmula I se aislan en forma de base, se purifican por
20 destilación a vacío y se utilizan en forma de clorhidra-
tos.

25 Los compuestos del invento son estables a la luz y
al calor; presentan una notable actividad farmacológica,
simpaticolítica, miolítica, analgésica y en particular
anestésica local y adrenérgica bloqueante.



1970

1 Los compuestos del presente invento y sus sales
 no tóxicas pueden ser mezclados con los disolventes o
 con los excipientes farmacéuticos conocidos para la pro-
 ducción de especialidades farmacéuticas.

5 Los ejemplos ilustran el invento sin limitar su
 alcance.

EJEMPLO 1

Preparación de 1-(adamantilmetiloxi)-2-hidroxi-3-cloropro-
pano

10 Se calienta una solución de 198 g de 1-(hidroxime-
 til)adamantano, 117 g de epiclorhidrina y 1,2 ml de ácido
 sulfúrico concentrado a 115°C, durante 45 horas. En primer
 lugar destila una pequeña fracción que solidifica y des-
 pués el producto deseado, cuyo punto de ebullición es de
 15 120-125°C a 0,2 mm de mercurio.

Las fracciones de cabeza y de cola son destiladas
 de nuevo.

Se obtienen 162 g de producto que puede ser utiliza-
 do para la reacción siguiente.

20 El análisis de este producto es el siguiente:

		C	H	Cl
C ₁₄ H ₂₃ ClO ₂	Calculado	64,97	8,96	13,69
	Encontrado:	64,26	8,81	13,53

25



EJEMPLO 2

Preparación de 1-(adamantilmetiloxi)-2,3-epoxipropano

Se agita durante 20 horas, a la temperatura ambiente, una suspensión de 162 g de 1-(adamantilmetiloxi)-2-hidroxi-3-cloropropano, 1300 ml de éter etílico y 105 g de KOH anhidro pulverizado. Se filtra a través de vidrio poroso y se destila primero el disolvente y después el producto.

Se obtienen 119 g de 1-(adamantilmetiloxi)-2,3-epoxipropano cuyo punto de ebullición es de 125-130°C bajo 2 mm de mercurio.

El análisis de este producto da los resultados siguientes:

		C	H	
15	$C_{14}H_{22}O_2$	Calculado	75,6	9,97
	(222,33)	Encontrado:	74,3	9,86

Espectro infrarrojo en Nujol: banda de epóxido a 846(m), 1160(f), 1250(m) cm^{-1} ; banda de éter a 1100(f) cm^{-1} ; banda de OH ausente.

EJEMPLO 3

Preparación de 1-(adamantilmetiloxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano

Se calienta en autoclave, a 140°C durante 10 horas, una solución de 22 g de 1-(adamantilmetiloxi)-2,3-epoxipropano, 15 g de isopropilamina y 30 ml de metanol. Se en-



1 fría el autoclave, se destila a vacío y se obtienen 21,5 g
de producto cuyo punto de ebullición es de 140-145°C a
0,3 mm de mercurio.

5 El análisis de este producto da los resultados si-
guientes:

		C.	H	N
$C_{17}H_{31}NO$	Calculado	73,07	11,11	5,01
(279,41)	Encontrado	72,58	10,96	4,86

EJEMPLO 4

10 Preparación de 1-(adamantilmetiloxi)-2-hidroxi-3-(di-sec-
butilamino)propano

Se calienta a 135°C durante 20 horas una solución
de 27 g de 1-(adamantilmetiloxi)-2,3-epoxipropano, 26 g
de di-sec-butilamina y 20 ml de alcohol amílico.

15 Se concentra, se destila a vacío y se obtienen 22 g
de 1-(adamantilmetiloxi)-2-hidroxi-3-(di-sec-butilamino)-
propano cuyo punto de ebullición es de 160-163°C a 0,1 mm
de mercurio.

20 El análisis de estos productos da los resultados
siguientes:

		C	H	N
$C_{22}H_{41}NO_2$	Calculado	75,15	11,75	3,98
(351,577)	Encontrado	74,88	11,64	3,89

25



29 ABR 1970

1

EJEMPLO 5

Preparación de clorhidrato de 1-(adamantilmetiloxi)-2-
hidroxi-3-(2',2',5',5'-tetrametilpirrolidin-1'-il)pro-
pano

5

Se calienta a 155°C durante 18 horas una solución de 22 g de 1-(adamantilmetiloxi)-2,3-epoxipropano, 25 g de 2,2,5,5-tetrametilpirrolidina y 40 ml de alcohol n-hexílico.

10

Se concentra, se destila a vacío y se obtienen 30,5 g de 1-(adamantilmetiloxi)-2-hidroxi-3-(2',2',5',5'-tetrametilpirrolidin-1'-il)propano cuyo punto de ebullición es de 185°C a 0,3 mm de mercurio. Se trata el aceite disuelto en isopropanol con ácido clorhídrico gaseoso. Se cristaliza en isopropanol obteniéndose 28 g de clorhidrato que forma cristales blancos cuyo punto de fusión es de 232-234°C.

15

El análisis de este producto da los resultados siguientes:

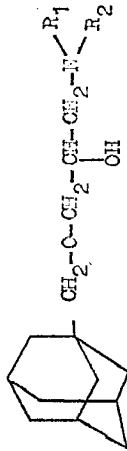
		C	H	N	Cl	
20	$C_{22}H_{39}NO_2 \cdot HCl$	Calculado	68,45	11,44	3,63	9,18
	(386,022)	Encontrado	68,19	10,28	3,65	9,24

25



29 MAR 1970

TABLA



Composición número	$\begin{matrix} R_1 \\ \\ N \\ \\ R_2 \end{matrix}$	Fórmula del producto	Temperatura de ebullición (°C) (bajo x mm Hg)	Punto de fusión (°C) del clorhidrato
1	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ -NH-CH \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	$C_{17}H_{31}NO_2$	140-145°(0,3)	
2	$-NH-(CH_2)_3-CH_3$	$C_{18}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	182-186°(0,05)	140-142
3	$-NH-CH-(CH_3)-CH_2-CH_3$	$C_{18}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	170-175°(0,05)	129-131°
4	$-NH-C-(CH_3)_3$	$C_{18}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	142-145°(0,5)	160-162°
5	$-NH-(CH_2)_7-CH_3$	$C_{22}H_{41}NO_2$	190-193°(0,05)	
6	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ -N \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	$C_{16}H_{29}NO_2 \cdot HCl$	155-160°(0,4)	138-140°
7	$\begin{matrix} CH(CH_3)_2 \\ \\ -N \\ \\ CH(CH_3)_2 \end{matrix}$	$C_{20}H_{39}NO_2 \cdot HCl$	170-173°(0,2)	202-204°
8	$\begin{matrix} CH(CH_3)-CH_2-CH_3 \\ \\ -N \\ \\ CH(CH_3)-CH_2-CH_3 \end{matrix}$	$C_{22}H_{41}NO_2$	160-163°(0,1)	
9		$C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	180-185°(0,2)	146-148
10		$C_{20}H_{35}NO_2 \cdot HCl$	193-197°(0,5)	208-210

TABLA

1

5

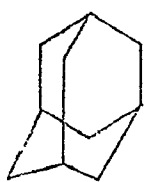

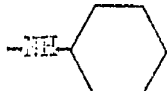
10

15

20

25

30

Composición número	 $\begin{matrix} & R_1 \\ & \diagdown \\ N \\ & \diagup \\ & R_2 \end{matrix}$	Fórmula del producto	Temperatura de ebullición (bajo x)
1	$\begin{matrix} & CH_3 \\ & \diagdown \\ -NH-CH \\ & \diagup \\ & CH_3 \end{matrix}$	$C_{17}H_{31}NO_2$	140-14
2	$-NH-(CH_2)_3-CH_3$	$C_{18}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	182-18
3	$NH-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-CH_3$	$C_{18}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	170-17
4	$-NH-C(CH_3)_3$	$C_{18}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	142-14
5	$-NH-(CH_2)_7-CH_3$	$C_{22}H_{41}NO_2$	190-19
6	$\begin{matrix} & CH_3 \\ & \diagdown \\ -N \\ & \diagup \\ & CH_3 \end{matrix}$	$C_{16}H_{29}NO_2 \cdot HCl$	155-16
7	$\begin{matrix} & CH(CH_3)_2 \\ & \diagdown \\ -N \\ & \diagup \\ & CH(CH_3)_2 \end{matrix}$	$C_{20}H_{39}NO_2 \cdot HCl$	170
8	$\begin{matrix} & CH(CH_3)-CH_2-CH_3 \\ & \diagdown \\ -N \\ & \diagup \\ & CH(CH_3)-CH_2-CH_3 \end{matrix}$	$C_{22}H_{41}NO_2$	160
9		$C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	180
10		$C_{20}H_{35}NO_2 \cdot HCl$	193

79188

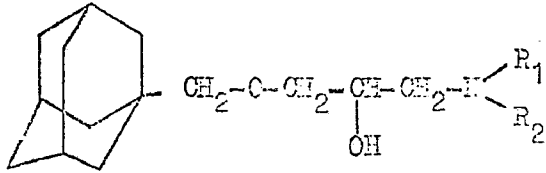
- 9 -

379188



1970

TABLA



$\begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$	Fórmula del producto	Temperatura de ebullición (°C) (bajo μ mm Hg)	Punto de fusión (°C) del clorhidrato
$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	$C_{17}H_{31}NO_2$	140-145°(0,3)	
$\begin{matrix} 3-CH_3 \\ 3-CH_3 \end{matrix}$	$C_{18}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	182-186°(0,05)	140-142
$\begin{matrix} 3 \\ 3 \end{matrix} - CH_2 - CH_3$	$C_{18}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	170-175°(0,05)	129-131°
$\begin{matrix} 3 \\ 3 \end{matrix}$	$C_{18}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	142-145°(0,5)	160-162°
$\begin{matrix} 7-CH_3 \\ 7-CH_3 \end{matrix}$	$C_{22}H_{41}NO_2$	190-193°(0,05)	
	$C_{16}H_{29}NO_2 \cdot HCl$	155-160°(0,4)	138-140°
$\begin{matrix} H_3 \\ H_3 \end{matrix})_2$	$C_{20}H_{39}NO_2 \cdot HCl$	170-173°(0,2)	202-204°
$\begin{matrix} H_3 \\ H_3 \end{matrix})_2$			
$\begin{matrix} H_3 \\ H_3 \end{matrix}) - CH_2 - CH_3$	$C_{22}H_{41}NO_2$	160-163°(0,1)	
$\begin{matrix} H_3 \\ H_3 \end{matrix}) - CH_2 - CH_3$			
	$C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$	180-185°(0,2)	146-148
\rangle	$C_{20}H_{35}NO_2 \cdot HCl$	193-197°(0,5)	208-210

379188

379168



TABLA (continuación)

Composición número	$\begin{matrix} E_1 \\ N \\ E_2 \end{matrix}$	Fórmula del producto	Temperatura de ebullición (°C) (bajo xmm Hg)	Punto de fusión (°C) del clorhidrato
11		$C_{18}H_{31}NO_3 \cdot HCl$	165-170°(0,2)	167-168
12		$C_{20}H_{35}NO_2 \cdot HCl$	170-173°(0,2)	193-195°
13		$C_{19}H_{34}N_2O_2 \cdot HCl$		220° (dec.)
14		$C_{22}H_{39}NO_2 \cdot HCl$	185°(0,3)	232-234°
15		$C_{22}H_{37}NO_2 \cdot HCl$	184-188°(0,2)	240-242°
16		$C_{23}H_{41}NO_2 \cdot HCl$	180-185°(0,1)	238-239°
17		$C_{23}H_{39}NO_2 \cdot HCl$	185-190°(0,3)	236-238°

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA (continuación)

5

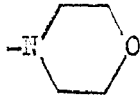
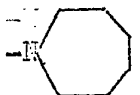

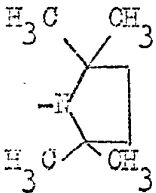
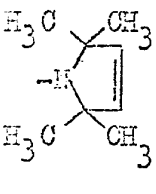
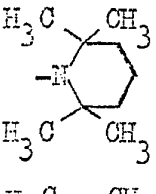
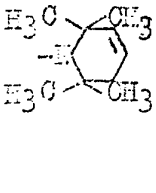
10

15

20

25

30

Composición número	$\begin{matrix} E_1 \\ H \\ E_2 \end{matrix}$	Fórmula del producto
11		$C_{18}H_{31}NO_3 \cdot HCl$
12		$C_{20}H_{35}NO_2 \cdot HCl$
13		$C_{19}H_{34}N_2O_2 \cdot HCl$
14		$C_{22}H_{39}NO_2 \cdot HCl$
15		$C_{22}H_{37}NO_2 \cdot HCl$
16		$C_{23}H_{41}NO_2 \cdot HCl$
17		$C_{23}H_{39}NO_2 \cdot HCl$

379108



TABLA (continuación)

$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \text{E}_1 \\ \diagdown \text{E}_2 \end{matrix}$	Fórmula del producto	Temperatura de ebullición (°C) (bajo mm Hg)	Punto de fusión (°C) del clorhidrato
/O	$\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$	165-170°(0,2)	167-168
\)	$\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	170-173°(0,2)	193-195°
OH ₃	$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$		220° (dec.)
	$\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	185°(0,3)	232-234°
	$\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	184-188°(0,2)	240-242°
	$\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	180-185°(0,1)	238-239°
	$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	185-190°(0,3)	236-238°

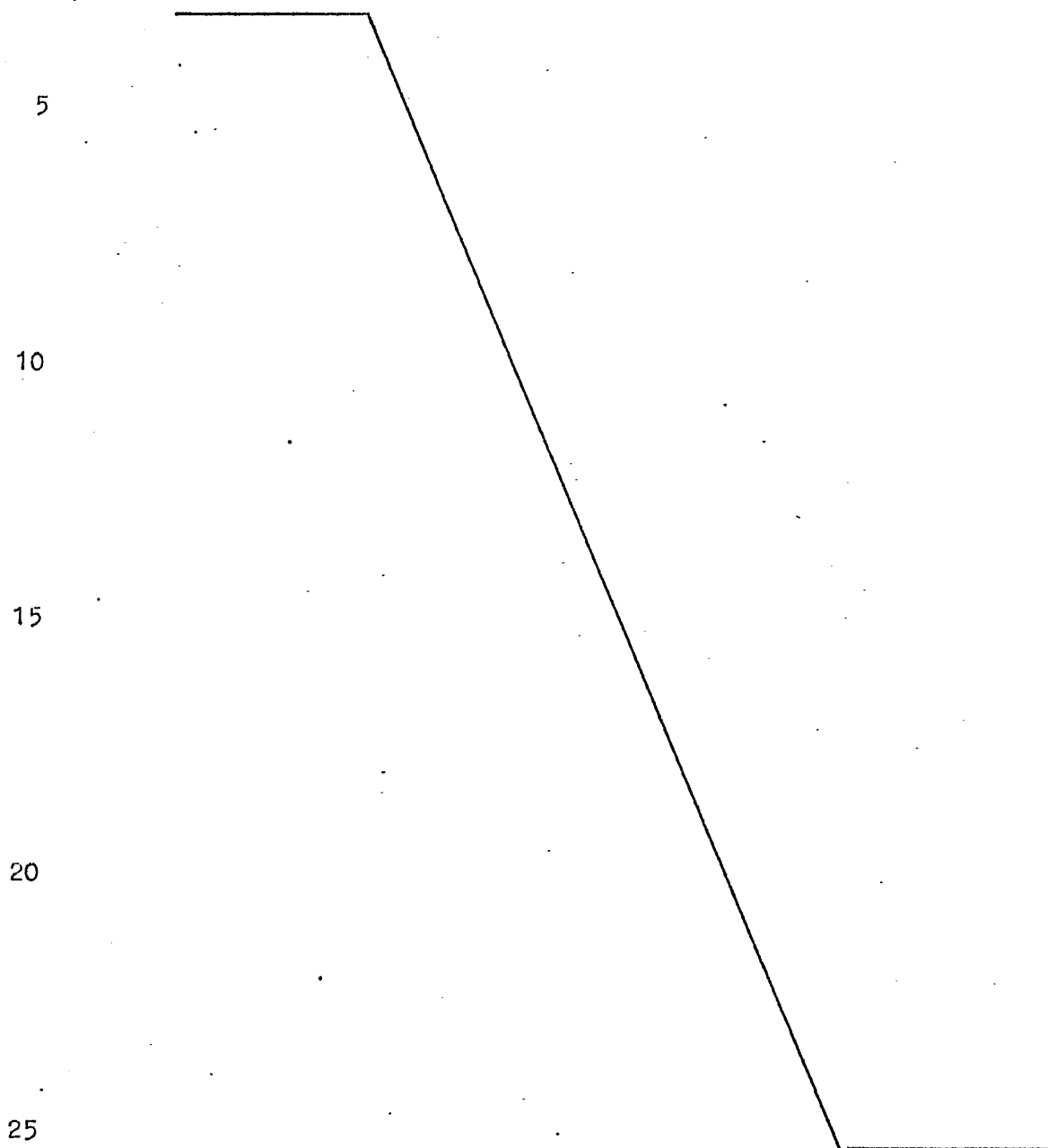
379188



1970

1

En resumen, la Patente de Introducción que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:





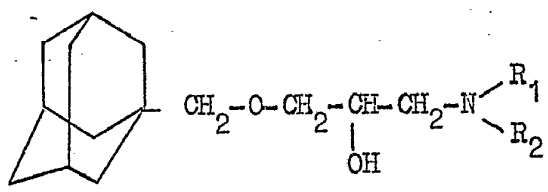
ABR. 1970

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de derivados de adamantano de fórmula general

5



donde $\begin{matrix} \diagup R_1 \\ -N \\ \diagdown R_2 \end{matrix}$ puede ser:

10

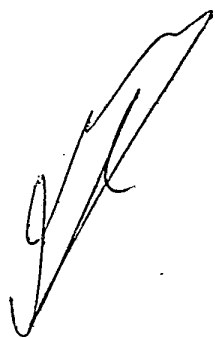
- una amina primaria o secundaria en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y están seleccionados entre hidrógeno, radicales alquilo lineales o ramificados, saturados o insaturados, de 1 a 8 átomos de carbono; cuando R_1 y R_2 son radicales alquilo, pueden estar unidos directamente o a través de un átomo de oxígeno o de nitrógeno para formar aminas heterocíclicas como pirrolidina, piperidina, hexametilénimina, morfolina, N-metilpiperazina, 2,2,5,5-tetrametilpirrolidina, 2,5-dihidro-2,2,5,5-tetrametilpirrolidina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina y 1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametilpiridina;

15

20

- una amina primaria conteniendo un radical cicloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono; y sales de estos derivados con ácidos orgánicos o inorgánicos; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar hidroximetiladamantano con epiclorhidrina, en presencia de canti-

25





1970

1 dades catalíticas de un ácido, preferiblemente el ácido sul-
fúrico; hacer reaccionar en medio anhidro el producto obte-
nido con una base alcalina, preferiblemente potasa, con ob-
5 jeto de formar el derivado epóxido correspondiente y des-
pués hacer reaccionar este derivado epóxido con una amina
adecuada de fórmula $\text{H-N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{matrix} .$

2. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Introducción que se so-
licita: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE
10 ADAMANTANO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de trece pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 29 Abril 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

379188