

4 1 3 9 4 4

12 JUN 1957



P-54.238

Gz//schö

c07c//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por VEINTE años

a nombre de MERZ & CO.

entidad alemana

establecida en Eckenheimer Landstrasse 100-104,  
6 Frankfurt am Main, República Federal  
Alemana

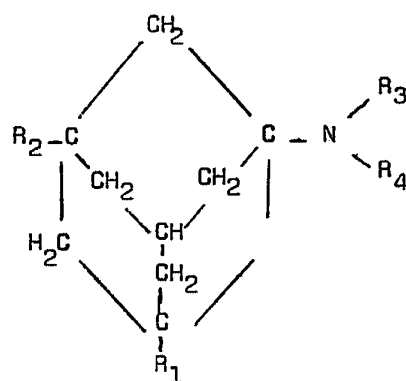
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE  
ADAMANTANO TRISUSTITUIDOS EN LAS POSICIONES 1, 3, 5"

(Clase Internacional C07c)

413944



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de compuestos de adamantano trisustituídos en las posiciones 1, 3, 5. Especialmente, el invento concierne a un procedimiento para la preparación de compuestos de adamantano trisustituídos en posiciones 1,3,5 con la siguiente fórmula estructural



significando los radicales  $R_1$  y  $R_2$  radicales alcohilo inferiores de cadena recta o ramificada; significando el radical  $R_3$  hidrógeno, un radical alcohilo inferior de cadena recta o ramificada, o cíclico, y significando el radical  $R_4$  hidrógeno, o el grupo metilo; y/o a sus sales. Tales compuestos son muy idóneos como medicamentos para influir sobre el sistema nervioso central. Los compuestos del tipo arriba designado son especialmente bien apropiados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Es sabido además que el 1-amino-adamantano

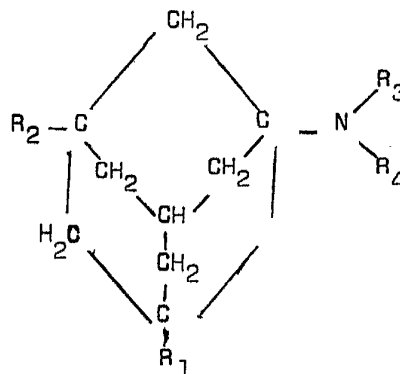
413944



puede actuar sobre el sistema nervioso central de hombres y animales, y es utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Es sabido además preparar l-amino-adamantano y sus derivados N-alcohlílicos o N-ciclohexílicos mediante reacci3n de l-hal3geno-adamantano con la correspondiente urea a temperatura elevada. Los compuestos obtenidos de este modo son valiosos agentes farmac3uticos para la profilaxia contra infecciones de virus e influenza.

El invento concierne a un procedimiento para la preparaci3n de compuestos de adamantano trisustituídos en posiciones 1,3,5 con la siguiente f3rmula estructural



significando los radicales  $R_1$  y  $R_2$  radicales alcohilo inferiores de cadena recta o ramificada; significando el radical  $R_3$  hidr3geno, un radical alcohilo inferior, de cadena recta o ramificada, o c3clico, y significando el radical  $R_4$  hidr3geno,

413944

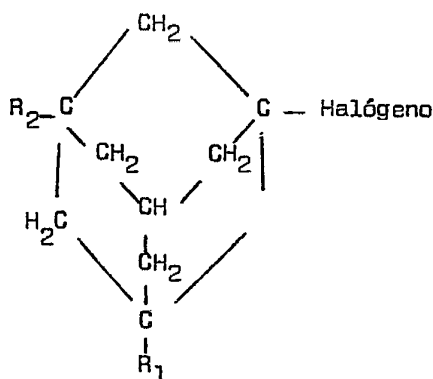


o el grupo metilo; y/o a la preparación de sales de estos com-  
puestos. Los compuestos del tipo arriba indicado poseen va-  
rias propiedades farmacéuticas para influir sobre el siste-  
ma nervioso central de hombres y animales. Compuestos del ti-  
po arriba indicado son especialmente bien apropiados para el  
tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Es misión del invento un procedimiento para  
la preparación de compuestos de adamantano trisustituídos en  
posiciones 1,3,5 del tipo arriba indicado.

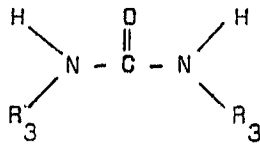
La solución de la misión de acuerdo con el  
invento consiste en que

a) se hace reaccionar un 1-halógeno, 3,5-  
dialcohol-adamantano de la siguiente fórmula estructural



con una urea de la siguiente fórmula estructural

413944



5 de acuerdo con un procedimiento de por sí conocido, a temperatura elevada;

b) para la transformación en la amina terciaria, el producto del procedimiento de acuerdo con la etapa a) es hecho reaccionar con formaldehído y ácido fórmico a temperatura elevada; y

10 c) eventualmente las bases libres son precipitadas en forma de sales desde la solución inerte mediante acidificación;

15 teniendo los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  los significados arriba indicados.

Como materiales de partida para la preparación, de acuerdo con el invento, de compuestos de adamantano trisustituídos en posiciones 1,3,5 se han acreditado los 1-halógeno, 3,5-dialcohol-adamantanos. Son bien apropiados 1-cloro, 3,5-dialcohol-adamantanos o 1-bromo, 3,5-dialcohol-adamantanos, prefiriéndose especialmente estos últimos. Tales materiales de partida pueden obtenerse de buena manera mediante halogenación, especialmente mediante bromación, de adamantanos sustituidos por dialcoholo. De modo especialmente fácil y cómodo puede emplearse 1-bromo, 3,5-dimetil-adamantano, que se

192.1111.11  
10  
1122

413944

5 puede adquirir en el comercio. Otros materiales de partida apropiados de acuerdo con el invento, son, por ejemplo, 1-cloro, 3,5-dimetil-adamantano; 1-bromo, 3-metil, 5-etil-adamantano; 1-bromo, 3,5-diethyl-adamantano; 1-bromo, 3,5-diisopropil-adamantano; 1-bromo, 3,5-di-n-butyl-adamantano y otros.

10 Las ureas utilizadas para la introducción del grupo amino o alcoholamino son compuestos conocidos. Para la introducción del grupo amino no sustituido se utiliza urea no sustituida; para la introducción del grupo amino secundario se utilizan ureas disustituídas en N,N'. Además de urea se utilizan, entre otras, N,N'-dimetil-urea; N,N'-diethyl-urea; N,N'-di-n-propil-urea; N,N'-diisopropil-urea; N,N'-dibutyl-urea; N,N'-díciclohexil-urea y otras ureas.

15 De acuerdo con el invento se hace reaccionar un 1-halógeno, 3,5-dialcohol-adamantano con una correspondiente urea a temperatura elevada. Se ha manifestado como conveniente llevar a cabo la reacción con un exceso de urea sobre la cantidad molar; preferiblemente por una parte de material de partida se utilizan 1,3 a 2,0 partes de urea; de acuerdo con  
20 una forma de realización especialmente preferida del presente invento se hace reaccionar 1 parte de 1-halógeno, 3,5-dialcohol-adamantano con 1,5 partes de la correspondiente urea.

25 La reacción se efectúa a temperatura elevada. Si a la temperatura ambiente se hacen reaccionar participantes en la reacción sólidos, tales como por ejemplo 1-bro-



72 JUN

413944

mo, 3,5-dimetil-adamantano con urea, los participantes en la reacción son calentados convenientemente al menos hasta la temperatura de fusión de la mezcla. Un límite superior de temperaturas para la reacción resulta en la práctica del hecho de que a temperaturas demasiado elevadas puede producirse una excesiva sublimación de los participantes en la reacción. Con suficiente velocidad y sin pérdidas de rendimiento especiales transcurre la reacción en el margen de 120 a 260°C; se prefieren especialmente temperaturas dentro del margen de 140 a 180°C, pudiendo utilizarse no obstante sin ningún reparo también temperaturas más elevadas.

La reacción entre los participantes en la reacción se efectúa en lo esencial de modo completo. Dado que durante la reacción se libera calor, puede ser ventajoso en algunos casos añadir a los participantes en la reacción un agente diluyente inerte, con el fin de evacuar con mayor facilidad el calor que se libera durante la reacción. Especialmente en el caso de grandes cargas, por ejemplo a una escala de 10 g o de 100 g, se ha manifestado como conveniente llevar a cabo la reacción en presencia de una cantidad ponderal 3 a 10 veces mayor (referido a la suma de los participantes en la reacción) de un agente diluyente inerte. Se han acreditado especialmente los agentes diluyentes inertes que no se disuelven en agua. Preferiblemente, se emplean difeniléter ( $C_{12}H_{10}O$ ) u óxido de difenileno ( $C_{12}H_8O$ ).



413944

La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal en un recipiente abierto. No obstante, especialmente a temperaturas de reacción elevadas es conveniente llevar a cabo la reacción en un recipiente cerrado, con el fin de mantener pequeñas las pérdidas de participantes en la reacción que se separan por sublimación.

La reacción transcurre en general con rapidez, sin que sean necesarios tiempos de reacción especialmente largos. A temperaturas elevadas los tiempos de reacción son más cortos, mientras que, a la inversa, a temperaturas más bajas son necesarios tiempos de reacción más largos. Los tiempos de reacción dependen del l-halógeno, 3,5-dialcohol-adamantano que se emplee y de la urea empleada; en general son suficientes tiempos de reacción entre aproximadamente 8 y 250 minutos, si bien son posibles también tiempos de reacción más largos, los cuales sin embargo en general no conducen a ningún aumento del rendimiento. Después de la reacción el producto de reacción es enfriado a la temperatura ambiente y es tratado con un gran exceso de agua, que mediante adición de ácido había sido llevada a un valor de pH entre 3 y 5. Ventajosamente, el producto de reacción enfriado es tratado con un gran exceso de agua neutra y a continuación se añade gota a gota ácido clorhídrico concentrado hasta que se alcanza un valor de pH entre 3 y 5, pasando a disolución la base deseada. Las porciones insolubles son separadas por filtración y la fase acuosa



413944

es extraída a continuación al menos dos veces con éter. Preferiblemente, la extracción se lleva a cabo con 12 a 25% en volumen de éter, referido a la fase acuosa. Después de la extracción con éter el valor del pH de la solución acuosa es  
5 llevado a un valor de al menos 10, convenientemente mediante adición gota a gota de lejía de sosa, se agita durante aproximadamente 5 minutos y a continuación se extrae al menos tres veces con un disolvente inerte. En calidad de disolventes inertes son bien apropiados benceno o éter. Los extractos son  
10 reunidos y secados sobre hidróxido de potasio o sulfato de potasio calcinado. A partir del extracto seco puede aislarse la base después de eliminar el disolvente. Por otro lado, la base puede ser precipitada también en forma de sal a partir del disolvente inerte; convenientemente se conduce para ello  
15 ácido clorhídrico gaseoso seco o bromuro de hidrógeno seco a través del disolvente inerte.

Con el fin de transformar la base de amina secundaria en la amina terciaria deseada, la amina secundaria es tratada con solución acuosa de formaldehído y con ácido fórmico concentrado, a temperatura elevada. Convenientemente, se  
20 pone en ebullición a reflujo en cada caso durante 8 a 12 horas. La solución acuosa de formaldehído consiste preferiblemente en una solución al 32% de formaldehído, utilizándose de ella una cantidad 4 a 8 veces mayor, referido al peso de la amina  
25 secundaria empleada. Después de finalizar el tratamiento de



413944

reflujo el producto de reacción puede dejarse reposar a la temperatura ambiente durante algún tiempo, convenientemente durante la noche; a continuación el disolvente orgánico es eliminado y el residuo es recogido en lejía de sosa; preferiblemente, es apropiada para ello una lejía de sosa aproximadamente al 30%, si bien pueden utilizarse también otras lejías con otras concentraciones. Eventualmente se separa por filtración de porciones insolubles y se extrae el líquido alcalino al menos tres veces con un disolvente inerte tal como por ejemplo éter o benceno. Los extractos reunidos son secados sobre hidróxido de potasio o sulfato de potasio calcinado, y a continuación son aisladas la base libre o su sal.

Los siguientes Ejemplos sirven para explicar el procedimiento de acuerdo con el invento, pero no limitan de ningún modo al invento.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-amino,3,5-dimetil-adamantano

1,99 g de 1-cloro, 3,5-dimetil-adamantano son calentados a 220°C durante aproximadamente 40 minutos con 0,9 g de urea. El calentamiento se efectúa en un recipiente cerrado sobre un baño de aceite regulado termostáticamente. Después del enfriamiento, el producto de reacción desmenuzado es suspendido en 50 ml de agua y la fase acuosa es llevada a un valor de pH entre 3 y 5 mediante adición gota a gota de áci-

12 J.



413944

do clorhídrico concentrado. La fase acuosa acidificada es extraída dos veces cada vez con 10 ml de éter. A continuación la fase acuosa es llevada a un valor de pH entre 12 y 13 mediante adición de lejía de sosa y es agitada durante 5 minutos. Después de la agitación, la fase alcalina acuosa es extraída cuatro veces cada vez con 10 ml de éter, los extractos en éter reunidos son secados sobre hidróxido de potasio, y mediante introducción de cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro se precipita el clorhidrato de 1-amino, 3,5-dimetil-adamantano. Resulta un rendimiento de 1,7 g (78% de la teoría); el producto no funde hasta 300°C.

Bromhidrato de 1-amino, 3,5-dimetil-adamantano

En la solución etérea seca de 1-amino, 3,5-dimetil-adamantano se introduce bromuro de hidrógeno gaseoso seco y se precipita el bromhidrato de 1-amino, 3,5-dimetil-adamantano.

Sulfato de 1-amino, 3,5-dimetil-adamantano

La solución etérea seca de 1-amino, 3,5-dimetil-adamantano es mezclada, bajo enfriamiento con hielo, con 0,5 g de ácido sulfúrico concentrado ( $H_2SO_4$ ), es sometida a agitación, y el éter es dejado evaporarse en presencia de aire; el residuo pastoso obtenido es recristalizado en agua caliente. Rendimiento: 1,81 g (80% de la teoría).

Ejemplo 2

Clorhidrato de 1-N-metilamino, 3,5-dimetil-adamantano



413944

72

2,43 g de 1-bromo, 3,5-dimetil-adamantano son calentados a 160°C durante 35 minutos con 1,36 g de N,N'-dimetilurea. El calentamiento se efectúa en un recipiente cerrado sobre un baño de aceite regulado termostáticamente. El producto de reacción enfriado es tratado con agua y el clorhidrato de 1-N-metilamino, 3,5-dimetil-adamantano es aislado tal como se indica en el Ejemplo 1. Rendimiento: 1,41 g (72% de la teoría); punto de fusión: 257°C.

10

Ejemplo 3

Clorhidrato de 1-amino, 3-metil, 5-etil-adamantano.

2,57 g de 1-bromo, 3-metil, 5-etil-adamantano son calentados a 190°C durante 20 minutos con 1,0 g de urea. El calentamiento se efectúa en un recipiente cerrado sobre un baño de aceite regulado termostáticamente. Después del enfriamiento, el producto de reacción es tratado del modo que se indica en el Ejemplo 1. Resultan 1,67 g de clorhidrato de 1-amino, 3-metil, 5-etil-adamantano (73% de la teoría).

20

Ejemplo 4

Clorhidrato de 1-amino, 3,5-diisopropil-adamantano

3,0 g de 1-bromo-3,5-diisopropil-adamantano son calentados a 150°C durante alrededor de 120 minutos en un recipiente cerrado con 1,0 g de urea. Después del enfriamiento, el producto de reacción es tratado tal como se describe en

25

413944



el Ejemplo 1. Resultan 2,0 g de clorhidrato de 1-amino, 3,5-diisopropil-adamantano (72% de la teoría).

Ejemplo 5

5 Clorhidrato de 1-amino,3,5-di-n-butil-adamantano

3,27 g de 1-bromo, 3,5-di-n-butil-adamantano son calentados a 165°C durante 160 minutos con 1,2 g de urea. El calentamiento se efectúa en un recipiente cerrado sobre un baño de aceite regulado termostáticamente. Después del enfriamiento del producto de reacción, éste es suspendido en 50 ml de agua, la fase acuosa es llevada a un valor de pH: de alrededor de 4 mediante adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado, la fase acuosa es extraída dos veces con 10 ml de éter, y a continuación es llevada la fase acuosa a un valor de pH de aproximadamente 13 mediante adición gota a gota de lejía de sosa. La solución alcalina es agitada durante alrededor de 10 minutos; la fase acuosa alcalina, después de la agitación, es extraída cuatro veces cada vez con 10 ml de benceno. Los extractos en benceno son secados sobre sulfato de potasio calcinado, y el clorhidrato de 1-amino, 3,5-di-n-butil-adamantano es precipitado mediante introducción de cloruro de hidrógeno gaseoso seco; rendimiento: 1,86 g (62% de la teoría).

Ejemplo 6

25 | Clorhidrato de 1-(N,N-dimetilamino),3,5-dimetil-adamantano

2.6.73

413944



1,79 g de la base de amina secundaria libre, obtenida de acuerdo con el Ejemplo 1 después de evaporar el éter, son puestos en ebullición a reflujo durante 6 horas con 4 ml de una solución al 33% de formaldehído. A continuación se añaden 4 ml de ácido fórmico concentrado y se pone nuevamente a reflujo durante 4 horas. Después de algún reposo se eliminan en vacío las porciones volátiles desde el producto de reacción y el residuo anhidro se recoge en lejía de sosa. El valor del pH de la solución alcalina se encuentra entre 12 y 13. La fase alcalina acuosa es extraída cuatro veces con benceno, los extractos en benceno reunidos son secados sobre sulfato de potasio calcinado y el clorhidrato de 1-(N,N-dimetilamino), 3,5-dimetil-adamantano es precipitado mediante introducción de cloruro de hidrógeno gaseoso seco. Rendimiento: 1,87 g (77% de la teoría).

#### Ejemplo 7

#### Clorhidrato de 1-(N-metil, N-isopropilamino) 3,5-dimetil-adamantano

2,43 g de 1-bromo, 3,5-dimetil-adamantano son calentados a 180°C durante 40 minutos en un recipiente cerrado con 2,8 g de N,N'-diisopropil-urea. Después del enfriamiento, el producto de reacción es suspendido en 50 ml de agua, acidificado y extraído dos veces cada vez con 10 ml de éter. A continuación, la fase acuosa es llevada con lejía de sosa a

413944



un valor de pH de 12-13, es agitado durante 10 minutos y la fase acuosa alcalina es extraída cuatro veces cada vez con 10 ml de benceno. Los extractos en benceno son reunidos, el benceno es ampliamente eliminado, el residuo es mezclado con 4 ml de una solución al 32% de formaldehído y 4 ml de ácido fórmico concentrado y es puesto en ebullición a reflujo durante 10 horas. Después del enfriamiento y de algún reposo se somete a tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 6, y se aislan 1,04 g de clorhidrato de 1-(N-metil, N-isopropilamino), 3,5-dimetiladamantano (38% de la teoría).

Ejemplo 8

Clorhidrato de 1-N-ciclohexil, 3,5-dimetil-adamantano

2,43 g de 1-bromo, 3,5-dimetil-adamantano y 1,86 g de N,N'-díciclohexil-urea son calentados a 190°C en un recipiente cerrado durante 45 minutos. El producto enfriado es tratado de acuerdo con el Ejemplo 5. Se aislan 1,52 g de clorhidrato de 1-N-ciclohexilamino, 3,5-dimetil-adamantano (51% de la teoría). La sustancia no funde hasta 300°C.

Los compuestos de adamantano trisustituídos en posiciones 1,3,5 preparados de acuerdo con el invento son bien idóneos para influir sobre el sistema nervioso central. Sin estar ciertos de ello, se supone que los compuestos de adamantano trisustituídos en posiciones 1,3,5 del tipo arriba indicado influyen sobre el metabolismo de la catecolamina; por ejem



413944

plc, liberan dopamina o pueden estimular los receptores. Los  
compuestos de amino-adamantano preparados de acuerdo con el  
invento constituyen por consiguiente valiosos medicamentos.  
Estos compuestos pueden ser empleados como tales, o en mezcla  
con otros preparados.

5

Se ha encontrado ahora que los compuestos  
de adamantano trisustituídos en posiciones 1,3,5 preparados de  
acuerdo con el invento son bien apropiados para el tratamiento  
del parkinsonismo, y además para el tratamiento de hiperquinesi-  
as de otro tipo, incluido el temblor de cabeza, estados de  
tensión talámicos y estados espásticos, y además para la acti-  
vación de estados aquinéticos órgano-cerebrales. Los compuestos  
de adamantano trisustituídos en posiciones 1,3,5 preparados de  
acuerdo con el invento, que influyen sobre el sistema nervioso  
central, pueden ser administrados por vía oral o parenteral,  
por ejemplo en forma de soluciones en solución isotónica de sal  
común, en forma de tabletas, grageas, cápsulas de gelatina y  
similares. En algunos casos se aconseja utilizar sales que son  
difícilmente solubles, con el fin de influir sobre la velocidad  
de resorción.

10

15

20

Tal como ya se ha establecido inicialmente, el  
efecto del clorhidrato de amino-adamantano para influir sobre  
el sistema nervioso central es conocido. Los siguientes ensa-  
yos demuestran la superioridad del clorhidrato de 1-amino, 3,5-  
dimetil-adamantano, seleccionado entre los compuestos prepara-

25



12 JUN 1963

413944

dos de acuerdo con el invento, con respecto al conocido clorhidrato de amino-adamantano. Se investigó:

1º.- la influencia sobre la catalepsia con espiroperidol y

2º.- el antagonismo contra la sedación con reserpina (inhibición de la movilidad).

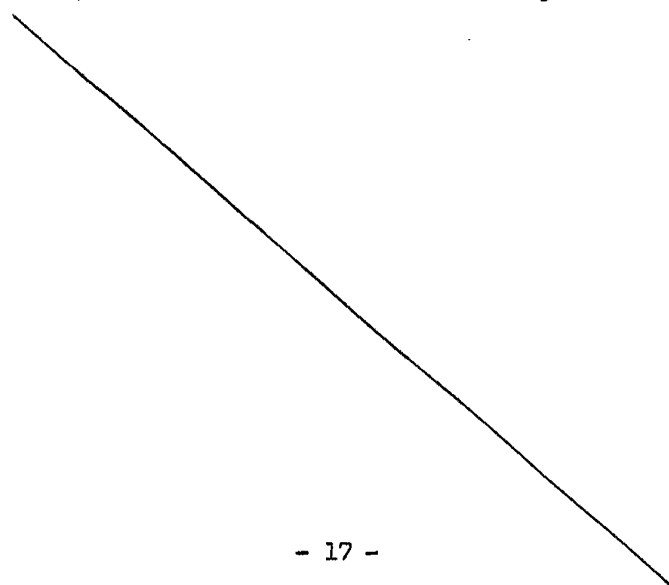
En las siguientes tablas, D 1 representa clorhidrato de amino-adamantano y D 145 representa clorhidrato de 1-amino,3,5-dimetil-adamantano.

1.- Catalepsia con espiroperidol

Las investigaciones de catalepsia se llevaron a cabo con ratas Wistar que habían recibido 0,4 mg/kg de espiroperidol i.p.

30 minutos más tarde se inyectaron por vía intraperitoneal las sustancias investigadas.

5  
10  
15  
20  
25  
2.6.73





172 11  
413944

Preparado	Dosis mg/kg i.p.	Catalepsia <sup>†)</sup> $\bar{x} \pm S_x$	P	Antagonismo
Testigo	--	30,0 $\pm$ 0,0	--	0,0
D 1	10	20,1 $\pm$ 1,7	$\angle$ 0,001	33,0
	20	18,9 $\pm$ 1,7	$\angle$ 0,001	37,0
D 146	5	27,0 $\pm$ 1,3	$\angle$ 0,05	10,0
	10	9,2 $\pm$ 2,0	$\angle$ 0,001	69,3
	20	0,4 $\pm$ 0,3	$\angle$ 0,001	98,7

5  
10  
<sup>†)</sup> Valores medios para sendos grupos de 8 a 10 ratas.

15  
Tal como se desprende de los resultados de ensayo, en el caso de aplicarse 10 (20) mg/kg de peso corporal de clorhidrato de 1-amino,3,5-dimetil-adamantano se suprime la catalepsia con espiroperidol en un 69,3% (98,7%), mientras que en el caso de administrarse las cantidades correspondientes de clorhidrato de amino-adamantano esta catalepsia es eliminada sólo en 33,0% (37,0%).

#### 2<sup>a</sup>.- Sedación con reserpina

20  
El antagonismo frente a la reserpina fue investigado con ratones Swiss albinos. Se administró reserpina (5 mg/kg s.c.) 18 horas antes del ensayo. Se midió la movilidad con el aparato Animex.

25

2.6.73



413944

Preparado	Dosis mg/kg i.p.	Movilidad <sup>+) x ± S<sub>x</sub></sup>	P
D 1	20	16,5 ± 4,7	< 0,01
	40	30,1 ± 7,1	< 0,01
D 145	10	29,8 ± 20,0	< 0,2
	20	50,4 ± 39,6	< 0,2
	40	111,9 ± 44,5	< 0,05

+) Número de los impulsos - valores medios de sendos grupos de 10 ratones.

10

Tal como se desprende de las investigaciones para superar la sedación con reserpina, se midió en condiciones normalizadas, tras aplicación de 40 mg/kg de peso corporal de clorhidrato de l-amino,3,5-dimetil-adamantano, una movilidad de 111,9 ± 44,5 impulsos, mientras que en el caso de administrarse la misma cantidad de clorhidrato de amino-adamantano sólo se midió una movilidad de 30,1 ± 7,1 impulsos.

15

Los resultados de la investigación demuestran inequívocamente que el clorhidrato de l-amino,3,5-dimetil-adamantano ejerce sobre el sistema nervioso central un efecto más intenso que el clorhidrato de amino-adamantano.

20

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, el 20 de Abril de 1972, bajo el N° P 22 19 256.9-41 y el 12 de Abril de 1973, bajo el N°

25

2.6.73



413944

P 23 18 461.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

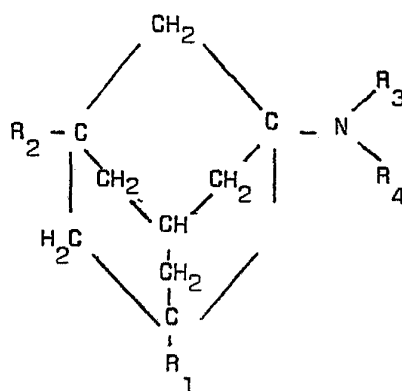
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos de adamantano trisustituídos en las posiciones 1,3,5 de la siguiente fórmula estructural

20



25

2.6.73

U



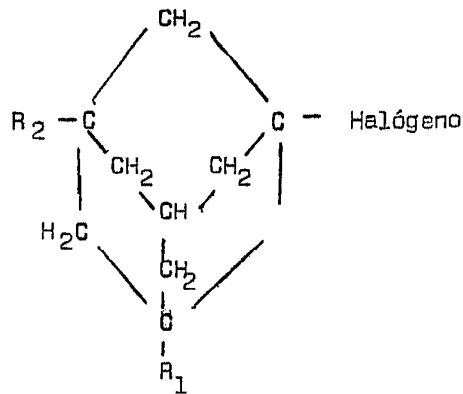
413944

significando los radicales  $R_1$  y  $R_2$  radicales alcoholo inferiores de cadena recta o ramificada; significando el radical  $R_3$  hidrógeno, un radical alcoholo inferior de cadena recta o ramificada, o cíclico, y significando el radical  $R_4$  hidrógeno o el grupo metilo; y/o de sus sales, caracterizado porque a) se hace reaccionar un 1-halógeno, 3,5-dialcoholil-adamantano de la siguiente fórmula estructural

5

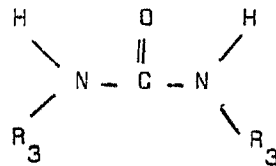
10

15



con una urea de la siguiente fórmula estructural

20



25

2.6.73

Handwritten marks at the bottom left of the page, including a vertical line and two slanted lines.



413944

de acuerdo con un procedimiento de por sí conocido, a temperatura elevada; b) para la transformación en la amina terciaria, se hace reaccionar el producto del procedimiento de la etapa a) con formaldehído y ácido fórmico concentrado a temperatura elevada; y c) eventualmente las bases libres se precipitan en forma de sales desde la solución inerte mediante acidificación; teniendo los radicales  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$  los significados arriba indicados.

5  
10  
2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque en calidad de material de partida se utiliza 1-bromo, 3,5-dialcohol-adamantano.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 2<sup>a</sup>, caracterizado porque en calidad de material de partida se utiliza 1-bromo, 3,5-dimetil-adamantano.

15  
4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 3<sup>a</sup>, caracterizado porque se hace reaccionar 1-bromo, 3,5-dimetil-adamantano con urea en masa fundida.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4<sup>a</sup>, caracterizado porque se hace reaccionar 1-bromo, 3,5-dimetil-adamantano con urea en masa fundida y el 1,N-metil,3,5-dimetil-adamantano obtenido es puesto en ebullición a reflujo con formaldehído y ácido fórmico.

20  
25  
6<sup>a</sup>.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 5<sup>a</sup>, caracterizado porque las bases libres son precipitadas en forma de sales de ácido hlogenado

413944



a partir de una solución etérea mediante halogenuro de hidrógeno gaseoso.

5 7ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos de adamantano trisustituídos en las posiciones 1, 3, 5.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de veintitres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,  
P.A.

12 JUN. 1973

Alberto de Elizaburu  
Por Poderes

2.6.73  
TM