



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 C

87/40

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

632 984

⑳ Numéro de la demande: 7253/78

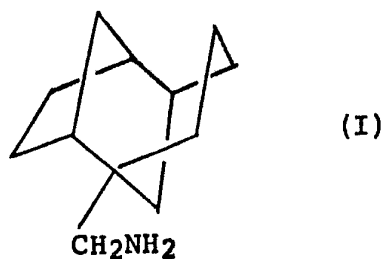
㉔ Date de dépôt: 03.07.1978

㉔ Priorité(s): 04.07.1977 JP 52-79752

㉔ Brevet délivré le: 15.11.1982

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 15.11.1982㉔ Titulaire(s):
Kao Soap Company, Limited, Chuo-ku/Tokyo
(JP)㉔ Inventeur(s):
Koji Aigami, Wakayama-shi/Wakayama-ken (JP)
Yoshiaki Inamoto,
Wakayama-shi/Wakayama-ken (JP)
Motoyoshi Ohsugi,
Wakayama-shi/Wakayama-ken (JP)
Yoshiaki Fujikura,
Wakayama-shi/Wakayama-ken (JP)
Naotake Takaishi, Sakura-shi/Chiba-ken (JP)㉔ Mandataire:
Kirker & Cie, Genève

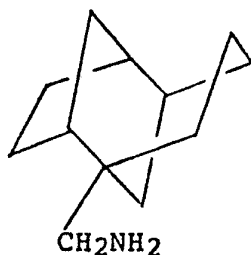
⑤④ 1-aminométhyltricyclo 4.3.1.1(2,5)undécane et ses sels obtenus par addition d'un acide.

⑤⑦ Le 1-aminométhyltricyclo[4.3.1.1^{2,5}]undécane de
formule

exerce un effet inhibiteur sur la croissance de virus.

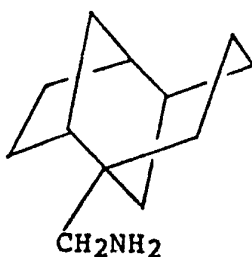
REVENDEICATIONS

1. Le 1-aminométhyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane représenté par la formule (I) et l'un de ses sels obtenus par addition d'un acide.



2. Un sel du 1-aminométhyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane obtenu par addition d'un acide selon la revendication 1, caractérisé en ce que ce sel est celui d'un halogénure d'hydrogène.

Cette invention concerne des nouvelles tricyclo-undécylamines et leurs sels obtenus par addition d'un acide, et plus particulièrement le 1-aminométhyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane représenté par la formule (I) et un de ses sels obtenus par addition d'acides.



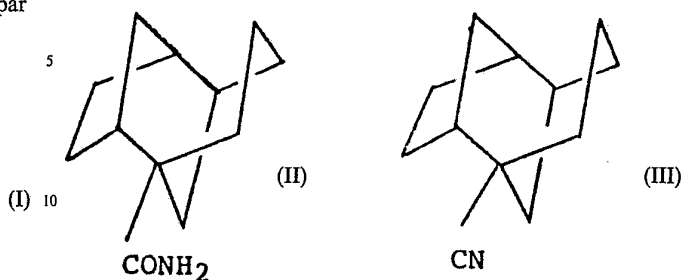
Le squelette carboné du composé de formule (I), le tricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane, a été découvert pour la première fois en tant qu'intermédiaire isomérisé par N. Takaishi et coll. [N. Takaishi et coll., «J. Chem. Soc.», Perkin I, 789 (1975)]. En fait, ces inventeurs ont rapporté plusieurs dérivés du tricyclo-[4.3.2.1^{2,5}]-undécane tels que le 1-hydroxytricyclo-[4.3.2.1^{2,5}]-undécane (brevet japonais, application N° 51-120982), le 1-halogénotricyclo-[4.3.2.1^{2,5}]-undécane (brevet japonais, demande N° 51-120983), le 1-aminotricyclo-[4.3.2.1^{2,5}]-undécane (brevet japonais, demande N° 51-123360) et le 1-acétylaminotricyclo-[4.3.2.1^{2,5}]-undécane (brevet japonais, demande Nos 51-122440 et 51-135936), mais le composé de formule (I) n'a jamais été trouvé ni synthétisé.

Le composé de formule (I) est structuralement analogue au 1-aminotricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane qui a déjà été révélé par les présents inventeurs (brevet japonais, demande N° 51-123360). Le composé faisant l'objet de l'invention exerce un effet inhibiteur sur la croissance des virus à une concentration plus faible que le précédent composé, le 1-aminotricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane. En particulier, le composé selon l'invention, de formule (I), exerce un excellent effet inhibiteur sur la croissance d'un virus de la maladie de Newcastle, qui figure parmi les virus *Paramyxo* appartenant aux virus de type RNA, dans un système cellulaire d'un embryon de poulet, c'est-à-dire que le composé de formule (I) peut arrêter la multiplication des virus à une concentration égale à 1/6 de celle du chlorhydrate d'adamantylamine, bien connu en tant qu'agent antiviral de l'influenza, ou à 1/2 de celle de 1-aminotricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane. Ainsi, le composé de formule (I) possède une grande utilité en tant qu'ingrédient d'un médicament pour les êtres humains ou d'un remède pour les animaux.

Le présent composé de formule (I) peut être synthétisé, par exemple, par réduction du 1-aminocarbonyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-

2

undécane de formule (II) ou du 1-cyanotricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane de formule (III).



On peut effectuer cette réaction de réduction dans toutes les conditions habituelles permettant de réduire les amides et les nitriles en l'amine correspondante. D'une manière plus spécifique, le composé de formule (I) désiré, le 1-aminométhyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane, est produit par réduction du composé de formule (II) ou (III) avec de l'hydruure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que l'éther qui est inerte à la fois vis-à-vis du produit de départ et du produit final, ou en soumettant le composé de formule (III) à une hydrogénation catalytique.

Le 1-aminocarbonyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane, qui est l'une des matières de départ du procédé selon l'invention, est préparé:

- 1) en faisant réagir l'endo-2-hydroxyméthyltricyclo-[5.2.1.0^{2,6}]-décane (divulgué dans la demande de brevet japonais N° 1976-13760) avec de l'acide formique en présence d'acide sulfurique pour produire le 1-carboxyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane,
- 2) en halogénant l'acide carboxylique à l'aide d'un réactif halogénant usuel tel que le chlorure de thionyle pour produire le 1-halogénocarbonyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane, puis
- 3) en faisant réagir l'halogénure d'acide avec l'ammoniac pour produire le 1-aminocarbonyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane.

Le 1-cyanotricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane est préparé en déshydratant le 1-aminocarbonyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane, par exemple, par contact avec le chlorure de thionyle.

La structure du composé de formule (I) selon l'invention a été confirmée par l'analyse élémentaire et le spectre de masse. Il résulte de ces analyses que le composé possède un atome d'azote dans sa molécule et qu'il a la formule moléculaire: C₁₂H₂₁N.

Le spectre d'absorption infrarouge du composé selon l'invention présente des pics à 3500-3100 et 1600 cm⁻¹ caractéristiques de la fonction amine et des pics dus aux vibrations d'élongation C—H caractéristiques du squelette carboné du composé de formule (I). La position des substituants amido ou cyano dans les composés de départ de formules (II) et (III) est la position 1, et on pense que, dans les conditions de la réaction considérée plus haut, l'isomérisation du squelette carboné et le réarrangement des substituants n'ont pas lieu. La structure du composé de formule (I) selon l'invention a été établie à l'aide des données analytiques ci-dessus.

Un sel obtenu par addition d'un acide au composé de formule (I) peut être facilement produit en neutralisant le composé de formule (I) avec un acide. Les acides appropriés qu'on peut utiliser comprennent des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide thiosulfurique et l'acide phosphorique, des acides organiques tels que les acides carboxyliques, par exemple l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide oxalique, l'acide citrique et l'acide benzoïque, et des acides sulfoniques tels, par exemple, l'acide benzènesulfonique, l'acide méthanesulfonique et l'acide toluènesulfonique. Parmi les acides minéraux, on préférera particulièrement les acides halohydriques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique et l'acide iodhydrique.

Exemple 1:

4,5 g (0,023 mol) de 1-aminocarbonyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane dans 60 ml de tétrahydrofurane furent ajoutés goutte à goutte avec agitation à 1,5 g (0,04 mol) d'hydruure de lithium et

d'aluminium dans 90 ml de tétrahydrofurane. Après l'addition goutte à goutte, le mélange fut agité sous reflux pendant 1,5 h. Après refroidissement, 1,5 ml d'eau, 1,5 ml de solution 3N d'hydroxyde de sodium et 4,5 ml d'eau furent tour à tour ajoutés au mélange résultant. Le mélange réactionnel fut filtré puis concentré pour donner 4,0 g d'un liquide incolore. Ce liquide fut distillé sous pression réduite pour donner 3,2 g (rendement: 77,7%) de 1-aminométhyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane ayant un point d'ébullition de 94° C (0,6 mm Hg).

IR (pur): 3500-3100, 3020, 2900, 1600, 1460 cm⁻¹

SM (intensité relative):

179 (M⁺, 32), 147 (48), 107 (18), 95 (57),

93 (41), 83 (32), 81 (60), 79 (31), 67 (100).

On fit barboter du chlorure d'hydrogène gazeux pendant 30 min dans 3,2 g du 1-aminométhyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane ainsi obtenu dissous dans 50 ml d'éther. Le précipité fut recueilli par filtration, lavé à l'éther et recristallisé dans l'acétone pour donner 3,0 g (rendement: 80%) de chlorhydrate de 1-aminométhyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane sous forme d'aiguilles incolores.

Analyse élémentaire pour C₁₂H₂₂NCl:

Calculé: C 66,80 H 10,28 N 6,49 Cl 16,43%

Trouvé: C 66,72 H 10,32 N 6,43 Cl 16,52%

IR (KBr): 3500, 2900, 1600, 1510 cm⁻¹

SM (intensité relative):

179 (19), 162 (13), 149 (73), 107 (14), 95 (40),

94 (15), 93 (31), 83 (24), 81 (47), 79 (25), 67 (100).

Exemple 2:

1,75 g (0,01 mol) de 1-cyanotricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane dans 30 ml de tétrahydrofurane sec furent ajoutés goutte à goutte à 0,45 g d'hydrure de lithium et d'aluminium en suspension dans le tétrahydrofurane. Après l'addition goutte à goutte, le mélange résultant fut agité sous reflux pendant 2 h. Ensuite, on répéta la même méthode que dans l'exemple 1 pour obtenir le 1-aminométhyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane avec un rendement de 91%.

Exemple de référence 1:

Après qu'une culture monocouche de fibroblastes d'embryon de poulet a été incubée dans un tube à essai pendant 2 à 3 d, une solution de virus de la maladie de Newcastle ayant environ 128 HAU (unité d'héماغglutination) et une série de solutions à dilutions échelonnées des composés à essayer furent ajoutées. Elles furent incubées à 37° C pendant 48 h et la multiplication des virus fut mesurée à l'aide d'un test d'héماغglutination. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau suivant.

(Tableau en tête de la colonne suivante)

Exemple de référence 2:

50 g d'endo-2-hydroxyméthyltricyclo-[5.2.1.0^{2,6}]-décane dissous dans 200 ml d'acide formique ont été ajoutés goutte à goutte sous agitation à 400 ml d'acide sulfurique concentré en l'espace de 2,5 h et en maintenant la température à 0-10° C. Le mélange a encore été agité pendant 1 h et laissé au repos. Le produit solide a été recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché. On a obtenu 58,2 g (rdt: 99,6%) d'acide tricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane-1-carboxylique de formule (I). Une recristallisation dans du n-hexane a fourni des cristaux blancs fondant à 158,5-159,5° C.

Analyse pour C₁₂H₁₈O₂:

Calculé: C 74,19 H 9,34%

Trouvé: C 74,00 H 9,24%

IR (KBr):

3300-2700, 1685, 1460, 1405, 1290, 1270 cm⁻¹

Spectre de masse m/e (intensité relative):

194 (M⁺, 21), 149 (36), 127 (40), 126 (25), 123 (26), 107 (15), 95 (20)

Composés essayés	Concentration minimale pour inhiber la croissance (µg/ml)	Concentration minimale pour la cytotoxicité (µg/ml)
Chlorhydrate de 1-aminométhyltricyclo-[4.3.1.1 ^{2,5}]-undécane (composé concerné)	40	40
Chlorhydrate de 1-aminotricyclo-[4.3.1.1 ^{2,5}]-undécane (contrôle)	87	87
Chlorhydrate d'adamantylamine (contrôle)	250	250

¹³CNMR (CDCl₃, δ C):

18.2 (t), 26.2 (t), 26.7 (t+t), 28.1 (t), 30,9 (t), 32.4 (d), 40.3 (d), 42.9 (d), 44.9 (s), 185.6 (s).

Exemple de référence 3:

68 ml de chlorure de thionyle ont été ajoutés goutte à goutte à 46,0 g (0,24 mol) de 1-carboxytricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane dissous dans 200 ml de benzène à la température ordinaire. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 1,5 h et le chlorure de thionyle en excès et le benzène ont été chassés par distillation sous pression réduite. Le résidu obtenu a été fractionné par distillation sous pression réduite, ce qui a produit 47,0 g (rdt: 92%) de 1-chlorocarbonyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane ayant un point d'ébullition de 101° C (1 mm Hg).

Analyse pour C₁₂H₁₇OCl:

Calculé: C 67,76 H 8,06 Cl 16,67%

Trouvé: C 67,61 H 8,12 Cl 16,82%

IR (pur):

3030, 2930, 2875, 2790, 2750 (ép), 1480, 990, 940, 860, 840, 740 cm⁻¹

Exemple de référence 4:

10 g (0,047 mol) de 1-chlorocarbonyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane ont été dissous dans 80 ml d'éther anhydre. En refroidissant, on a fait barboter de l'ammoniac anhydre dans le mélange pendant environ 15 min et un précipité blanc s'est déposé. Après filtration, le précipité a été lavé à l'éther, séché et recristallisé dans une solution de benzène et de méthanol, ce qui a produit 8,7 g (rdt: 96%) de 1-aminocarbonyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane fondant à 173-174° C.

Analyse pour C₁₂H₁₉NO:

Calculé: C 74,57 H 9,91 N 7,25%

Trouvé: C 74,40 H 9,80 N 7,40%

IR (KBr):

3450, 3030, 2925, 1650, 1610 cm⁻¹

Spectre de masse m/e (intensité relative):

193 (M⁺, 72), 149 (71), 126 (31), 107 (19), 96 (10), 95 (13), 93 (29), 91 (17), 83 (27), 81 (51).

Exemple de référence 5:

Un mélange de 3,0 g (0,016 mol) de 1-aminocarbonyltricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane et de 12 ml de chlorure de thionyle a été chauffé

à reflux sous agitation pendant 3,5 h. Après refroidissement, 20 ml de benzène anhydre ont été ajoutés au mélange de réaction. Le mélange résultant a été condensé sous pression réduite et le chlorure de thionyle en excès a été chassé par distillation, ce qui a laissé 2,5 g de cristaux jaune pâle que l'on a encore purifiés par sublimation, obtenant ainsi 2,3 g (rdt: 84,5%) de 1-cyanotricyclo-[4.3.1.1^{2,5}]-undécane fondant à 109-110° C.

Analyse pour C₁₂H₁₇N:

Calculé: C 82,23 H 9,78 N 7,99%

Trouvé: C 82,10 H 9,80 N 8,10%

IR (KBr):

3030, 2925, 2225, 1435, 1115, 980 cm⁻¹

Spectre de masse m/e (intensité relative):

175 (M⁺, 31), 174 (14), 149 (16), 147 (72), 146 (49), 107 (79), 95 (25), 81 (23), 79 (22), 67 (100).