

256993

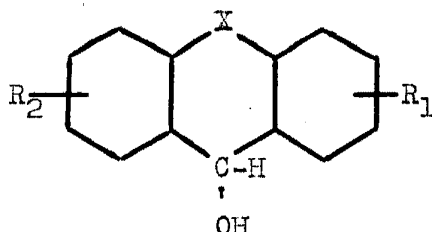
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 5-HI-
DROXI-DIBENZOCICLOHEPTANO", a favor de la firma holandesa
N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN V/H BROCADES-STHEE-
MAN & PHARMACIA, domiciliada en NEPPEL (Holanda), Stationsweg 35.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de 5-hidroxi-
-dibenzocicloheptano que tienen la fórmula general



en la cual:

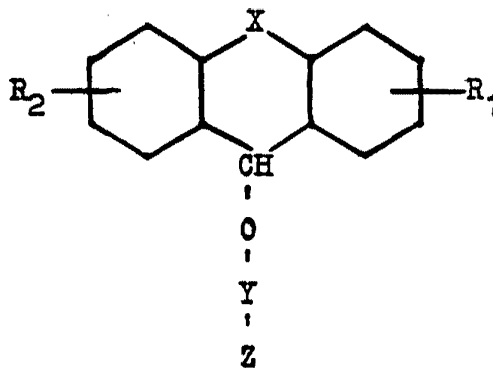
X es un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ o un grupo $-\text{CH}=\text{CH}$, y

5. R_1 y R_2 son un átomo de halógeno o un grupo alquilo dotado a lo sumo de 4 átomos de carbono.

256993



Los nuevos compuestos tienen actividad biócida. Son también importantes como productos de partida para la preparación de compuestos que tienen la fórmula general



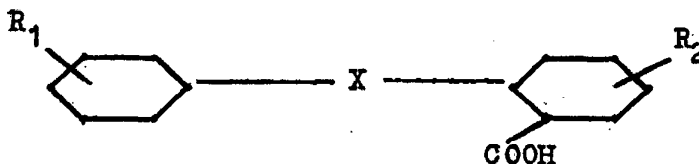
en la cual

5. R_1 y R_2 tienen el significado antes mencionado,
 Y es una cadena de carbono recta o ramificada de 6 átomos de carbono a lo sumo, que puede estar interrumpida por un átomo de oxígeno, y
 Z representa un grupo dialquilamino en el uno de los
10. grupos alquilo, o ambos, junto con el átomo de nitrógeno y si se desea con la cadena de carbono Y , pueden formar uno o más anillos heterocíclicos en los cuales, además del mencionado átomo de nitrógeno, puede hallarse presente un segundo heteroátomo.
15. Las sustancias últimamente mencionadas tienen, entre otros aspectos, una fuerte actividad antihistamínica y anti-acetilcolínica. Su fabricación constituye el tema de una solicitud de patente copendiente (solicitud de patente española No. 256 994).
20. De preferencia se emplea cloro y bromo como sustituyentes halógenos, mientras que como grupos alquilo adecuados cabe mencionar especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y butilo terciario.



250993

Los compuestos a que se refiere este invento pueden prepararse según métodos conocidos para compuestos análogos. Pueden obtenerse, por ejemplo, por ciclización de un compuesto de 1,2-difeniletano que tenga la fórmula general:



5. y reducción de la cetona así obtenida al compuesto hidroxil correspondiente.

La ciclización para formar cetonas tal como se usa en el procedimiento que aquí se expone ha sido descrita para la conversión de compuestos de difeniletano nitrado por T.W.

10. Campbell y colaboradores en *Helv. Chim. Acta* 36, 1489 (1953). En este caso se empleó ácido polifosfórico como agente promotor de la ciclización.

También es posible llevar a cabo la ciclización con un gran rendimiento preparando primeramente el cloruro de ácido a base del ácido carboxílico con cloruro de tionilo y convirtiendo dicho cloruro de ácido en la cetona por acción de catalizadores de Friedel-Crafts.

- 15.

Los compuestos a que se refiere este invento, en los cuales X representa un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$, se obtienen de preferencia por conversión de los compuestos que contienen un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ mediante métodos convencionales en los carbinoles obtenidos de la manera que se ha descrito anteriormente. También sería posible partir de compuestos sustituidos de 1,2-difeniletano y luego someter estos compuestos a ciclización y subsiguiente reducción del grupo CO formado, pero

20.
25.



esto produce más dificultades. 256993

Los compuestos substituídos de 1,2-difeniletano que han de emplearse como materiales de partida pueden obtenerse condensando un ácido fenilacético y un anhídrido ftálico con decarboxilación concurrente, saponificando el producto de reacción y reduciendo el enol resultante con ácido yodhídrico y fósforo. Los substituyentes pueden estar presentes en el ácido fenilacético, el anhídrido ftálico o en ambos.

5.

10.

Compuestos correspondientes a los carbinoles a que se refiere este invento, en los cuales los núcleos de fenilo no están substituídos, se han conocido ya por las publicaciones de Bergmann y colaboradores, Bull. Soc. Chim. Fr. 18, 684 (1951), Treibs y Klinkhammer, Ber. 83, 367 (1950), Ber. 84, 671 (1951) y Berti, Gazz. chim. Ital. 86, 883 (1956) y 87, 293 (1957).

15.

Siempre que los nuevos compuestos se empleen como medicinas, pueden mezclarse con materiales portadores adecuados y elaborarse en la forma que se desee para administrarlos. El invento comprende también esa clase de mezclas y la fabricación de las mismas.

20.

Se aclarará más el invento haciendo referencia a los ejemplos que siguen:

E J E M P L O 1.

25.

En un matraz de 500 cc, se agregan a 30°C, con agitación, 160 gramos de P₂O₅ a 110 cc de un jarabe de ácido fosfórico al 85%. Se mantiene a 100°C la temperatura de la mezcla durante 1 hora y a continuación se prosigue el calentamiento hasta una temperatura de 170°C. A esta temperatura se agregan en pequeñas partidas, con vigorosa agitación 50 gramos de 1-(p-tolil)-2-(o-carboxifenil)-etano y se prosigue la agitación durante 4 horas a la misma temperatura. Después de enfriar, se vierte sobre agua helada el contenido del matraz. Al cabo de

30.



256993

otra media hora de agitación, se efectúa una extracción con éter. La solución etérea se lava con una solución de sosa 2n y con agua. Después de secar y evaporar el éter, se somete el residuo a destilación fraccionada bajo presión reducida. Se obtiene el compuesto 3-metil-dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienona-(5), que tiene un punto de ebullición de 165-167°C/2 mm. Rendimiento, 81%.

E J E M P L O 2.

10. 10 gramos de la cetona obtenida conforme al ejemplo 1, se disuelven en 150 cc de alcohol al 96% y se calientan durante 20 horas con refrigeración por reflujo con 2000 g de amalgama sódica al 0,5%. Se vierte la solución alcohólica en agua helada que se ha acidificado con ácido acético 3N. Se separa el precipitado por filtración, se le seca y se le cristaliza en éter de petróleo o gasolina. Rendimiento, 87%; punto de fusión, 124 a 125,5°C. El compuesto resultante es el 3-metil-dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienol-(5).

E J E M P L O 3.

20. 7,8 gramos de 1-(p-clorofenil)-2-(o-carboxifenil)-etano se disuelven en 10,7 gramos de cloruro de tionilo y la solución resultante se hierve durante 3 horas con refrigeración por reflujo. El exceso de cloruro de tionilo se separa por destilación y a continuación se disuelve el cloruro de ácido en 80 cc de disulfuro de carbono. A continuación se agregan 4,6 gramos de cloruro de aluminio. Cuando la reacción (que sólo se inicia al cabo de unas horas) está terminada, como se evidencia al detenerse la formación de ácido clorhídrico, se prosigue la ebullición con refrigeración por reflujo durante seis horas. Después de enfriar, la mezcla reaccional se vierte sobre hielo.

30. Se separa la capa de disulfuro de carbono y se lava con éter



2-8993

la capa acuosa. Las capas orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico y se filtran, tras lo cual se separan los disolventes por destilación. Se somete el residuo a destilación fraccionada bajo presión reducida. La fracción hirviente a

5. 160-164°C/0,01 mm se cristaliza en éter de petróleo. Rendimiento, 4 gramos de 3-cloro-dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienona-5; punto de fusión, 55 a 57°C.

El punto de fusión puede aumentarse hasta 62,5-63,5°C por medio de ulteriores recristalizaciones.

10. E J E M P L O 4.

En un matraz de 100 cc, se hierve durante 2 horas, en 25 cc de tetracloruro de carbono y con refrigeración por reflujo, una mezcla de 6,7 gramos de 3-metil-dibenzo-(a,d)-1,4-ciclo-heptatrienona-(5), 5,3 gramos de N-bromosuccinimida y 0,1 gramos de peróxido de benzoilo. Después de enfriar, se separa por filtración la succinimida y a continuación se separan por evaporación los disolventes. El compuesto monobromado resultante puede recristalizarse en éter de petróleo (punto de ebullición, 60 a 80°C).

20. 6.4 gramos del producto bromurado se calientan con 20 cc de piridina y se vierte la mezcla en 250 cc de ácido clorhídrico 2N. El precipitado se filtra y cristaliza en éter de petróleo (punto de ebullición, 60 a 80°C). Rendimiento, 78% de 3-metil-dibenzo(a,e)-1,3,5-ciclo-heptadienona-(5) (punto de fusión, 80 a 81°C).

25. 10 gramos de 3-metil-dibenzo-(a,e)-1,3,5-cicloheptatrienona-(5) se disuelven en 150 cc de etanol y se hierven con 2 kg de amalgama sódica (0,5%) durante 20 horas con refrigeración por reflujo. La solución alcohólica se vierte en agua helada que se ha acidificado con ácido acético 3N. El precipi-
- 30.



250993

tado formado se separa por filtración, se seca y se recristaliza en éter de petróleo o bencina. El producto obtenido es 7,5 gramos de 3-metil-dibenzo-(a,e)-1,3,5-ciclo-eptatrienol-(5), con un punto de fusión de 118 a 119°C; rendimiento, 75%.

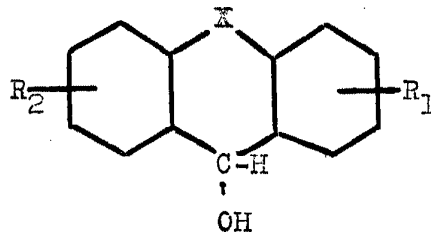
- 5. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 10.

= . =

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente holandesa nº 237.663, de 1 de abril de 1.959.

- 15. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de 5-hidroxi-dibenzocicloheptano, caracterizado por el hecho de que se sintetizan, por métodos conocidos para compuestos análogos, compuestos de la fórmula general



en la cual

X es un grupo $-CH_2-CH_2$ o un grupo $-CH=CH$, y

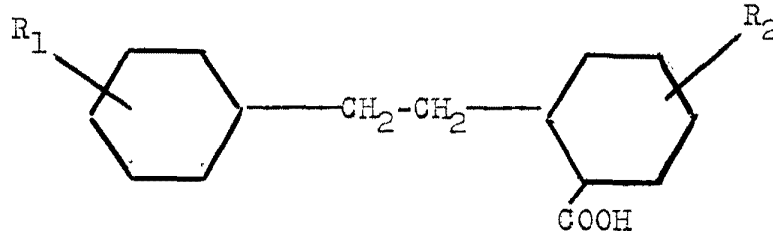
- 20. R_1 y R_2 son hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo dotado a lo

256993



sumo de 4 átomos de carbono.

2. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto que tiene la fórmula general



5. se somete a ciclización bajo la acción de ácido polifosfórico y de que la cetona resultante se reduce al alcohol correspondiente.

10. 3. Procedimiento, caracterizado por el hecho de que para fabricar una preparación terapéuticamente activa, se mezcla un derivado de 5-hidroxi-dibenzocicloheptano en conformidad con la reivindicación 1, con un material portador adecuado.

4. Procedimiento para la preparación de derivados de 5-hidroxi-dibenzocicloheptano.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.

Madrid, a 31 de marzo de 1.960.

20. N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN
V/H BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA.

p. a.

JAVIER ICERNA MICALLES
P.F.

R/pp.