

267527

P.- 21.076

Serie 866



267527

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE, sociedad anónima francesa, establecida en 115 Avenue Lacassagne, Lyon (Rodano), Francia, por:

“PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL INDANO-DIONA-1,3”

Se sabe que algunos derivados del indano-diona-1,3 tienen la propiedad de reducir el índice de protrombina de la sangre y son utilizables a este título como raticidas, porque provocan entre los roedores que han consumido alimento adicio-

5 nado con estos productos una mortalidad elevada por hemorragias internas.

En particular, algunas aril-2-indano-dionas-1,3 tales como la alfa-naftil-indano-diona-1,3, que han constituido el objeto de la patente francesa número 1.085.097 del 18 de ju-

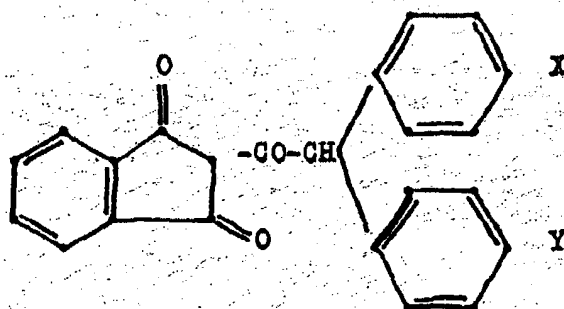
267527



nio de 1.953, a nombre del primero de los presentes invento-
 res, se han revelado como compuestos muy interesantes por su
 inocuidad para el hombre y los animales domésticos. Se han pro-
 puesto tambien otros derivados, tales como la difenil-1,1-ace-
 5 til-2-indano-diona-1,3. Todos los compuestos conocidos de es-
 ta serie no poseen, sin embargo, una toxicidad y un poder atrac-
 tivo suficientes hacia estos animales para permitir su destruc-
 ción masiva y rápida, y solo un empleo relativamente prolonga-
 do puede conducir a la desaparición de los roedores. Además,
 10 algunos compuestos tales como la difenil-1,1-acetil-2-indano-
 diona-1,3 manifiestan una especificidad insuficiente.

El presente invento se refiere a compuestos de la misma
 serie, pero exentos de los inconvenientes anteriores, y que
 permiten obtener rapidamente una mortalidad casi total de los
 15 roedores a destruir, a la vez que presentan un buen poder
 atractivo sobre ellos y no manifestando más que una pequeña
 toxicidad para los animales domésticos y el hombre. Estos
 compuestos, estan constituidos por las (bis-fenil)-acetil-2-
 indano-dionas-1,3 de fórmula general:

20



25

en la cual: X designa un sustituyente del grupo constituido
 por los halógenos y los radicales arilos, e Y designa un miem-
 bro del grupo constituido por el hidrogeno, los halógenos y
 30 los radicales arilos.

267527



Es sorprendente comprobar que la presencia del sustituyente X y eventualmente del sustituyente Y en para sobre los núcleos fenilo de la difenil-1',1'-acetil-2-indano-diona-1,3, compuesto ya conocido, refuerza de manera muy importante las propiedades raticidas de este compuesto. En efecto, ensayos comparativos efectuados con tres de los compuestos del invento, la (para-cloro-fenil-1'-fenil-1')-acetil-2-indano-diona-1,3, que será designada en adelante para mayor simplicidad "compuesto A", la (para-bromo-fenil-1'-fenil-1')-acetil-2-indano-diona-1,3, "compuesto B" y la [(4'-difenil)-1'-fenil-1']-acetil-2-indano-diona-1,3 ("compuesto C"), por una parte, y con la (fenil-1-acetil-2)-etil-3-hidroxi-4-cumarina, compuesto conocido considerado como muy activo y la difenil-acetil-2-indano-diona-1,3, por otra parte, han mostrado la eficacia raticida superior de los compuestos del invento.

En primer lugar, la actividad raticida propiamente dicha (mortalidad para un consumo determinado) ha sido determinada según el protocolo de ensayo definido en la Conferencia de Londres sobre la lucha contra los roedores perjudiciales, de octubre de 1.958. Los resultados obtenidos sobre lotes de ratas blancas adultas se resumen en la tabla que sigue:

	<u>Compuestos</u>	<u>Concentración</u>	<u>Mortalidad</u>
	(fenil-1-acetil-2)-etil-3-hidroxi-4-cumarina.	0,025 ‰	2/20
25	Difenil-acetil-2-indano-diona-1,3	0,05 ‰	6/10
	A	0,025 ‰	15/20
	B	0,025 ‰	7/10
	C	0,025 ‰	9/10

El poder atractivo del alimento envenenado es del mismo orden de magnitud con los compuestos del invento que con los

7527



compuestos conocidos, y es a veces superior. Así, lotes de 10 ratas puestos a la vez en presencia de granos envenenados y de granos ordinarios, han consumido 98 g. de granos con 0,05 % del compuesto A contra 154 g de grano no tóxico, 45 g. de granos con 0,25 % de (fenil-1-acetil-2)-etil-3-hidroxi-4-cumarina contra 171 g. de grano no tóxico, y 56 g. de grano con 0,05 % de difenil-acetil-2-indano-diona-1,3 contra 216 g. de grano no tóxico.

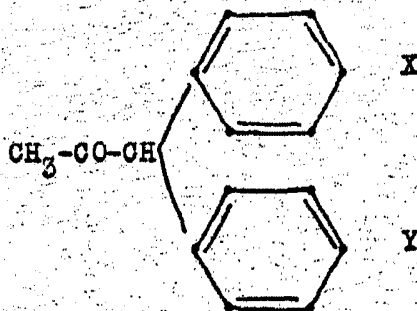
La toxicidad de los compuestos del invento en relación con animales domésticos ha sido determinada por comparación con la de la (fenil-1-acetil-2)-etil-3-hidroxi-4-cumarina sobre lotes de cochinitos de 30 kg. Después de 15 días de consumo exclusivo de una ración que contenía 1 % de alimento tóxico con 0,25 % de (fenil-1-acetil-2)-etil-3-hidroxi-4-cumarina, estos cochinitos presentaban hemorragias externas, una pérdida de apetito y adelgazamiento. En cambio, cochinitos que habían consumido durante el mismo periodo una ración que contenía 1 % de alimento tóxico con 0,05 % de los compuestos A, B y C del invento seguían teniendo aspecto y comportamiento normales.

La actividad raticida de los compuestos del invento es debida, como se ha visto, a su propiedad de producir hemorragias internas por reducción del índice de protrombina de la sangre. Aunque esta reducción del índice de protrombina sea notablemente inferior en los mamíferos superiores, tales como el hombre, que la observada en los roedores, lo que explica su inocuidad en relación con ellos, podría ser utilizada eventualmente para fines terapéuticos. Estos compuestos no son considerados de todos modos como formando parte del invento en sí mismos más que en la medida en que no están des-



tinados a ser utilizados como remedios.

Los compuestos del invento se pueden preparar por condensación de las difenil -1,1-propanonas-2 de fórmula general:



en la cual X e Y tienen el mismo significado que anteriormente con un compuesto de radical ftalilo. El compuesto empleado es de preferencia un ester ftálico, tal como el ftalato de metilo, y la condensación se efectua entonces en presencia de un alcoholato alcalino, por ejemplo el metilato de sodio.

15

Las difenil-1,1-propanonas-2 sustituidas en para sobre uno por lo menos de los núcleos fenilo mencionados más arriba, son a su vez compuestos nuevos y constituyen a este título parte del invento. Se pueden preparar por bromuración de una fenil-acetona, eventualmente sustituida en para por un halógeno o un radical arilo, y luego condensación de la bromo-fenil-acetona obtenida con el compuesto C_6H_5X , en el cual X tiene el mismo significado que más arriba, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, tal como el cloruro de aluminio.

20

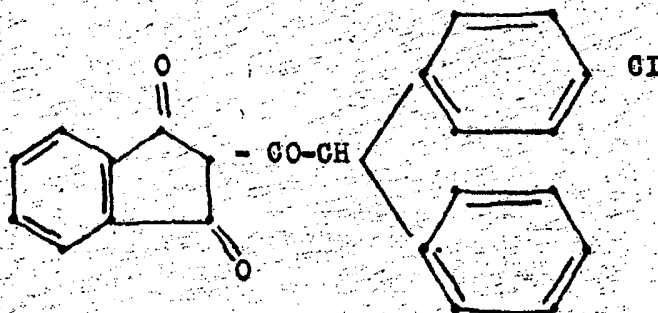
25

Se describe a continuación a título de ejemplo no limitativo la preparación y las constantes físicas de cuatro compuestos del invento:

267527



Ejemplo 1 (Para-cloro-fenil-1'-fenil-1')-acetil-2-indano-
diona-1,3



10 a) Preparación de la bromo-1-fenil-acetona:

En un matraz de un litro, provisto de un agitador, de un refrigerante y de una ampolla de bromo, se introducen 67 g. (0,5 mol) de fenil acetona disuelta en 300 cm³ de sulfuro de carbono, y se añaden gota a gota 80 g (0,5 mol) de bromo, agitando. Después del final de la adición, se continua agitando en frio durante dos horas; habiendo cesado el desprendimiento de ácido bromhídrico, se calienta al baño de Maria con un ligero reflujo hasta el cese del desprendimiento, y luego se envia al matraz una fuerte corriente de gas carbónico. La disolución obtenida es de color verde oscuro.

15

20

b) Preparación de la para-cloro-fenil-1'-fenil-1'propanona-2:

Se toma el mismo matraz que anteriormente y se introducen en él sucesivamente: 133,5 g. de cloruro de aluminio(1 mol.)
250 cm³ de sulfuro de carbono.

67,5 g. de clorobenceno(0,6 mol).

25

Después de haber puesto en marcha el agitador, se introduce poco a poco por la ampolla de bromo la solución de bromo-1-fenilacetona obtenida anteriormente, en una hora. Luego se calienta con ligero reflujo, prosiguiendo la agitación hasta el cese del desprendimiento de ácido bromhídrico, lo que re-

30



267527

quiere de dos a tres horas.

El sulfuro de carbono es destilado al baño de María, y luego el líquido negruzco y oleoso restante es vertido con precaución en 1.000 g. de hielo adicionados con 200 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. La capa oleosa formada es recogida por medio de éter y lavada con agua, y luego con una solución concentrada de bicarbonato de sodio. La solución en el éter es secada luego sobre cloruro de calcio. El éter es destilado y el producto rectificado en un matraz con columna Vigreux. El líquido amarillo claro destila a 150° C. bajo 0,5 mm de mercurio. El rendimiento es de 76 % con relación a la fenil acetona inicial.

La semicarbazona de la para-cloro-fenil-1'-fenil-1'-propanona-2 obtenida funde a 118° C.

o) Preparación de la (para-cloro-fenil-1'-fenil-1')-acetil-2-indano-diona-1,3:

Se opera en un matraz análogo al precedente, con refrigerante de reflujo y encima un refrigerante descendente. Se prepara metilato de sodio por acción de 3,45 g de sodio (0,15 mol) sobre 30 cm³ de metanol seco. Cuando la solución ha reaccionado completamente, se añaden 100 cm³ de benceno agitando, y se destila lentamente hasta sequedad.

Se introducen entonces 150 cm³ de benceno y 24,25 g. (0,125 mol) de ftalato de metilo, y se calienta a reflujo con agitación. Se vierte gota a gota en una hora una solución de 12,2 g de para-cloroofenil-1'-fenil-1'-propanona-2 (0,05 mol) en 50 cm³ de benceno, mientras se destilan 50 cm³ de una mezcla de metanol y de benceno. Se vierte gota a gota en una hora una nueva solución de 12,2 g (0,05 mol) de esta misma cetona en 50 cm³ de benceno, a la cual se añaden 9,7 g. (0,05 mol)

257527



de ftalato de metilo, mientras destilan de nuevo 50 cm³ de una mezcla de metanol y de benceno.

Se destila entonces el benceno y se lleva la temperatura a 130-140° C durante hora y cuarto, agitando. La masa del producto se espesa y se hace de un rojo intenso. Se añaden entonces 100 cm³ de etanol a 96° GL y se agita con reflujo hasta la solubilización del producto. La solución etílica se concentra a 50 cm³ aproximadamente, y luego se acidifica en un baño de hielo por ácido clorhídrico concentrado. El producto fragua en masa inmediatamente o después de la adición con agitación de un poco de acetona.

El producto bruto es aspirado a la trompa, lavado con agua y recristalizado en etanol o acetona, en agujas sedosas amarillo claro, de punto de fusión 138° C. El rendimiento es de 58 %.

El análisis cuantitativo dá:

Porcentajes	(Calculado	C %	H %
	(Hallado	73,5	4,26

Ejemplo 2 (Para-bromo-fenil-1'-fenil-1'-)-acetil-2-in-

dano-diona-1,3.

a) Preparación de la para-bromo-fenil-1'-fenil-1'-propanona-2:

Este compuesto se prepara de manera análoga a la para-cloro-fenil-1'-fenil-1'-propanona-2, a partir de bromo-1-fenil-acetona y de bromobenceno, en presencia de cloruro de aluminio.

Es un líquido amarillo que destila a 175° C. bajo 1 mm. de mercurio. La semicarbazona correspondiente funde a 138° C.

b) Preparación de la (para-bromo-fenil-1'-fenil-1'-)-acetil-2-indano-diona-1,3:

Tiene lugar de manera analoga a la del derivado clorado, a partir de la para-bromo-fenil-1'-fenil-1'-propanona-2 anterior



7527

y de ftalato de metilo. El producto cristalizado en acetona es amarillo claro y funde a 154°C. El rendimiento es un poco inferior al obtenido en el ejemplo 1.

5

Ejemplo 3 [(4'-difenil)-1'-fenil-1']-acetil-2-indano-diona-1,3.

a) Preparación de la (4'-difenil)-1-propanona-2:

Este compuesto se prepara de manera análoga a las cetonas precedentes, por condensación de la bromo-1-fenil-acetona y de difenilo en presencia de cloruro de aluminio. Destila a 195°C. bajo 0,5 mm de mercurio, solidificándose. Recristalizado en etanol, se presenta en forma de cristales blancos que funden a 120°C-121°C. La semicarbazona correspondiente funde a 122°C.

10

15

b) Preparación de la [(4'-difenil)-1'-fenil-1']-acetil-2-indano-diona-1,3.

La preparación tiene lugar de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, a partir de la (4'-difenil)-1'-fenil-1'-acetil-2-indano-diona-1,3 y de ftalato de metilo, en presencia de metilato de sodio. El producto cristaliza en finas agujas sedosas amarillas, de punto de fusión 177°C-178°C. Rendimiento: 52%.

20

Ejemplo 4 (Bis-paraclorofenil-1',1')-acetil-2-indano-diona-1,3.

25

a) Preparación de la bromo-1-para-cloro-fenil-1-acetona:

30

Se prepara la para-cloro-fenil-acetona a partir del para-cloro-benzal-dehído según un modo operatorio análogo al descrito para la preparación de la orto-metoxi-fenil-acetona en Organic Syntheses, tomo 35, página 74. La para-cloro-fenil-acetona es bromada entonces de la manera indicada en los ejemplos pre-



267527

cedentes para la fenil-acetona.

b) Preparación de la (bis-para clorofenil-1,1)-propanona-2:

5 La bromo-1-para-cloro-fenil-1-acetona se condensa con el clorobenceno en presencia de cloruro de aluminio, de manera análoga a lo que se ha descrito en el ejemplo 1 para la condensación de la bromo-1-fenil-acetona con clorobenceno. Se obtiene un aceite amarillo claro, que destila entre 190° y 200°C, bajo 2 mm. La semicarbazona funde a 169°-170°C. El
10 rendimiento es próximo a los de los ejemplos precedentes.

c) Preparación de la (bis-para clorofenil-1',1')-acetil-2-indano-diona-1,3:

15 Se trata la (bis-para-cloro-fenil-1,1)propanona-2- por el ftalato de metilo en presencia de metilato de sodio, según un modo operatorio análogo al de los ejemplos precedentes. Después de cristalización en alcohol, el producto final se presenta en forma de agujas amarillas de punto de fusión 115°-117°C; el rendimiento es próximo al de los ejemplos precedentes.

20 El invento se extiende naturalmente a los compuestos en los cuales los sustituyentes en para de los núcleos fenilo son diferentes. La preparación se efectúa entonces a partir de una fenil-acetona que tenga en para un sustituyente diferente del del compuesto C_6H_5X con el cual se condensa para obtener una (bis-fenil-1,1) propanona-2.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 24 de Mayo de 1960, con el número PV. 828.060, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



264527

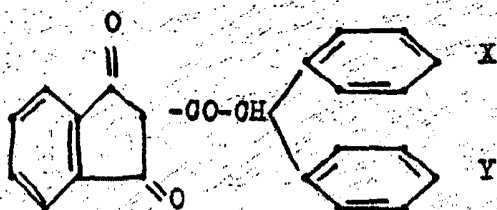
NOTA

5

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 siguientes:

- 10 1ª.- Procedimiento de fabricación de las (bis-fenil)-1', 1'-acetil-2-indano-dionas-1,3 de fórmula general

15



en la cual X designa un miembro del grupo constituido por los halógenos y los radicales arilos, e Y designa un miembro del grupo constituido por el hidrogeno, los halógenos y los radicales arilos, caracterizado por que se condensa una bis-fenil-20 1,1-propanona-2 de fórmula general

25



con un compuesto de radical ftálico, de preferencia con un ester ftálico y en presencia de un alcoholato alcalino.

- 30 2ª.- Procedimiento de fabricación de las bis-fenil-1,1-propanonas-2 de fórmula general



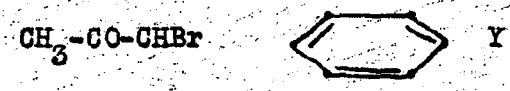
267527




5

en la cual X e Y tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, caracterizado por que se condensa una bromo-1-fenil-acetona de fórmula general

10



con el compuesto  X en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts.

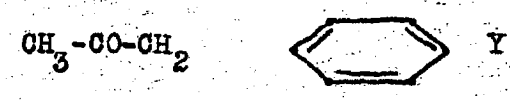
15

3ª.- Procedimiento de fabricación de las bromo-1-fenil-acetonas de fórmula general



20

caracterizado por que se bromura una fenil-acetona de fórmula general



25

4ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del indano-diona-1,3.

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

267527



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

Madrid,

P. A.

Arle