

268842

P.- 21.406

A 57236
Case DN 2163 IDW (628)



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PAQUETE DE INTRODUCCION

decedida el 7 de Julio de 1.961, con el núm. 268.842

en

ESPAÑA

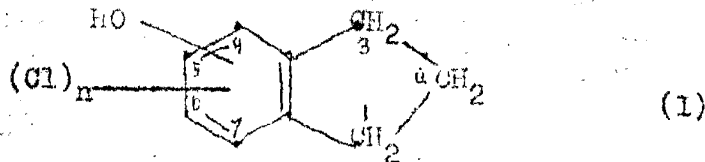
por DIEZ años

a nombre de SEERLING DRUG INC., entidad norteamericana, establecida en 1450 Broadway, Nueva York, N.Y. Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN AR-CICLO-AR-(4 o 5)
-DIBENZOTIENANO".

Este invento se refiere a ciertos ar-cloro-ar-hidroquinonos y a su preparación.

Más particularmente, este invento se refiere a nuevos 4-imidoles y 5-imidoles ar-monoclorados y ar-diclorados que tienen la fórmula estructural



10 donde n es 1 o 2.



268842

Los nuevos compuestos son útiles para combatir los microorganismos y más particularmente son útiles como agentes bactericidas y bacteriostáticos.

La preparación de los compuestos del invento se realiza por cloración de 4-indanol(4-hidroxindano) o 5-indanol(5-hidroxindano). La introducción de un equivalente de cloro en el anillo conduce a la producción de todos los monoclorocompuestos isómeros posibles. La sustitución de cloro se realiza con la máxima facilidad en las posiciones orto y para con respecto al grupo hidroxilo fenólico y, por tanto, estos productos monocloro-sustituídos predominan en la mezcla de isómeros, mientras que se producen cantidades relativamente pequeñas de compuestos meta. Por ejemplo, la monocloración de 4-indanol por tratamiento con un equivalente de cloruro de sulfúrico produce una mezcla de 5-cloro-4-indanol, 6-cloro-4-indanol y 7-cloro-4-indanol en la que predomina el 7-clorocompuesto. El 5-indanol da predominantemente 6-cloro-5-indanol, con una cantidad menor del 4-cloroderivado y relativamente poco del 7-cloroderivado.

Se obtienen dicloroderivados, bien sea directamente por dicloración de 4-indanol ó 5-indanol, o bien por nueva cloración de los compuestos monoclorados.

Para algunos fines, no es necesario naturalmente, separar los varios productos mono- y di-clorados y, en lugar de esto, pueden emplearse las mezclas de productos de reacción para combatir los microorganismos.

Cuando se usa cloruro de sulfúrico como agente de cloración, se prefiere emplear una pequeña cantidad de yodo como catalizador y realizar la reacción en un

268842

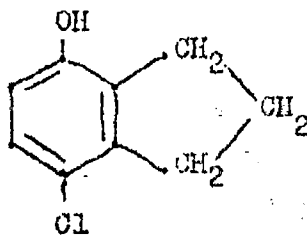


-disolvente orgánico inerte tal como ácido acético glacial, a una temperatura por debajo de 65-70 ° C.

El invento se ilustra por los siguientes ejemplos pero sin carácter limitativo.

Ejemplo 1

7-cloro-4-indanol



(II)

5 Sobre una mezcla de 54 gr. de 4-indanol, 100 ml. de ácido acético glacial, y un pequeño cristal de yodo, se añadieron lentamente 34 ml. de cloruro de sulfonilo a lo largo de un período de unos quince minutos mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 55° C. por medio de enfriamiento externo. La solución de color amarillo-naranja clara resultante se agitó durante un período adicional de una hora, y la mezcla de reacción se agregó luego sobre hielo. La mezcla se puso ligeramente alcalina por adición de solución acuosa de hidróxido sódico al 35% y se acidificó luego ligeramente al tornasol, por adición de ácido clorhídrico diluido. El sólido que se separó de la solución se recogió sobre un filtro, se lavó con agua, y se secó por aspiración. Se obtuvieron así 65 gr. de sólido que fundía a 60-70° C. Este producto estaba constituido principalmente por una mezcla de 7-cloro-4-indanol y 5-cloro-4-indanol y puede usarse como tal para aplicaciones farmacéuticas. Después de dos recristalizaciones de este



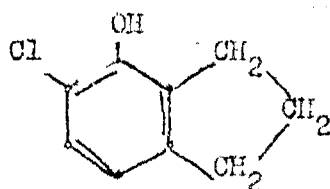
producto a partir de unocho volúmenes de éter de petróleo cada vez, se obtuvieron como precipitado cristalino, 31 gr. de 7-cloro-4-indanol en forma de agujas blancas que fundían a 91-93°C.

5 Análisis. Calc. para C_9H_9ClO : C, 54, 10%; H, 5, 38%; Cl, 21, 03%

Encontrado: : C, 64, 59%; H, 5, 31; Cl, 20, 90%

Por recristalización de las aguas madres por concentración y enfriamiento, se aisló una pequeña cantidad de 5-cloro-4-indanol que tenía la fórmula

10



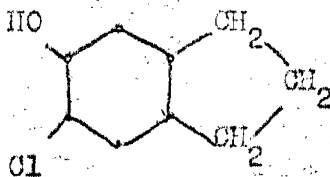
(III)

15 que fundía a 71-72°C.

Ejemplo 2

6-cloro-5-indanol

20



(IV)

25

30

Sobre una mezcla de 54 gr. de 5-indanol, 100 ml. de ácido acético glacial, y un pequeño cristal de yodo, se adicionaron gota a gota, agitando 34 ml. de cloruro de sulfonilo, mientras se mantenía la mezcla por debajo de 60°C. La mezcla de reacción se agitó durante un periodo adicional de una hora y luego se agregó agua hielo. La solución se alcalinizó ligeramente por adición de solución de hidróxido sódico al 35% y luego se acidificó ligeramente al formosol mediante adición de ácido clorhídrico



5
 10
 15
 20
 25
 30

pilla de algodón sulfonado. Luego el producto se
 redujo ligeramente a una solución de bicloro de sodio
 al 5% y luego se redujo al 1% mediante adición de agua
 estéril. El sólido que se separó de la solución se sepa-
 ró sobre un filtro, se lavó con agua y se seccó por as-
 piración. Se obtuvo así 62 gr. de sólido blanco.
 Este producto que se cristalizó principalmente por 5,7-
 dicloro-4-iodinol junto con una proporción menor de 5-
 cloro-4-iodinol y 7-cloro-4-iodinol. Este mezcla pre-
 senta un punto de fusión como un punto de ebullición. Este
 producto se disolvió en 300 ml. de éter de petróleo, se
 trató con carbón activado y se filtró. El filtrado
 de este sólido se evaporó en vacío y el sólido separado
 de la solución se recogió sobre un filtro, se lavó con
 éter de petróleo frío. Se obtuvieron así 37,3 gr. de 5,7-
 dicloro-4-iodinol en forma de un sólido blanco que funde
 a 52-50°C. Después de recristalización de éter de petróleo
 este producto funde a 54-57°C.

Análisis, Calor para $C_{10}H_{13}Cl_2O$: Cl, 34,92% equivalente neu-
 tro, 203,1
 Encontrado : Cl, 34,60% equivalente neu-
 tro, 201,8

El 5,7-dicloro-4-iodinol arriba descrito se ob-
 tiene también por interacción de 7-cloro-4-iodinol con un
 equivalente de cloruro de sodio.

Los productos descritos en los ejemplos anterio-
 res se no encuentran que son agentes bactericidas y bacte-
 riostáticos activos contra Staphylococcus aureus, Barthella
tubii, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli y Escheri-
chia enteritidis.

Estos productos se mezclan con vehículos farmacéu-
 ticos para preparar composiciones farmacéuticas.



260019

gualmente, se conocen en la técnica farmacéutica veintidos formas farmacéuticamente aceptables y citamos por ejemplo, polvos, tal como talco, carbonato cálcico precipitado, almidones y sales; ungüentos tal como petrolatum, aceites hidrocarbonados, grasas blandas y ceras, óxido de etileno polimerizado de peso intermedio, mono- y di-glicéridos de aceites grasos; cremas, tal como alcohol cetílico, ácido esteárico, ácido oléico y lanolina; jaleos tal como almidón, tragacanto, agar-agar y geles coagulantes líquidos, tal como por ejemplo, agua, petrolatum líquido, alcohol, aceites vegetales, polietilenglicol, acetona, glicerina y jarabes; y otras formas de administración que son particularmente útiles para aplicación tópica.

15

N O T A

20 Los puntos de Invención propia no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

25 18.- Un procedimiento para la preparación de un ar-cloro-ar-(4 o 5)-hidroxilindano, que tiene la fórmula I, en la cual n es 1 o 2, y que comprende la reacción del correspondiente ar-hidroxilindano sin clorar, con n equivalentes de cloruro de sulfuro.

30 29.- Un procedimiento de retorno con el punto 18, que comprende la reacción del 4-indanol con un equivalente de cloruro de sulfuro y el aislamiento, como producto -



268842

principal de la reacción de este, del 7-cloro-4-indanol.

3º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1º, que comprende la reacción del 5-indanol con un equivalente de cloruro de sulfurilo y el aislamiento, como producto

5 principal de la reacción de éste, del 6-cloro-5-indanol.

4º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1º, que comprende la reacción del 4-indanol con dos equivalentes de cloruro de sulfurilo y el aislamiento, como producto principal de la reacción de éste, del 5,7-dicloro-4-indanol.

10 5º.- Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende la mezcla de un ar-cloro-ar-(4 o 5), hidroxindano que tiene la fórmula I, siendo n 1 o 2, con un vehículo farmacéutico.

15 6º.- "Procedimiento para la preparación de un ar-cloro-ar(4 o 5) -hidroxindano".

El y como se ha descrito en la memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de ocho hojas, adjuntas a máquina, por una sola de sus caras.

20

Madrid,

P. A.
[Handwritten signature]