

Affaire 18  
EX-CH-II

411693

nº 411.693

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

ZYMA S.A.

entidad suiza, domiciliada en Route de  
l'Etraz, 1260 Nyon, Suiza, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUES  
TOS BICICLICOS"

=====

Inventores:    André Valenza, Ernő Horvath, Pierre  
                 Courbat y Alban Albert.

Prioridad:    Solicitud de patente en Suiza nº  
                 2590/72 de fecha 23 febrero 1972.

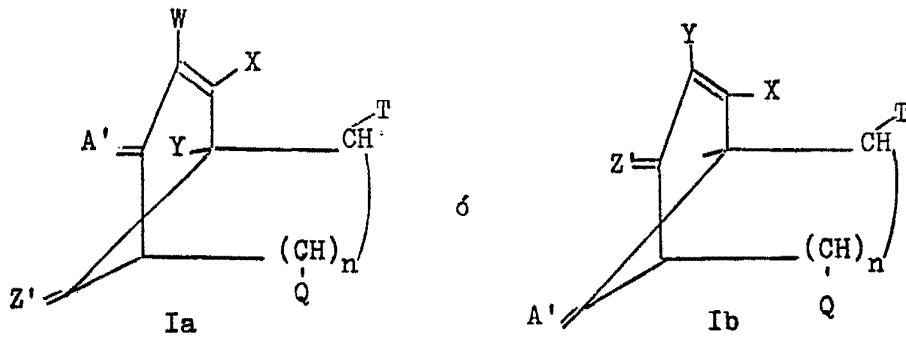
411693



COTC

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos compuestos bicíclicos, de fórmula: -----



5. en la cual -----

n es un número entero de por lo menos 1, sin límite superior, -----

A' es =O, =S ó =NB, -----

10. B es hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no, acilo o arilo sustituido o no, -----

Q es hidrógeno, un halógeno, un grupo -OH o un resto alquilo, alcoxi, arilo, osídico, osidoxi o carboxi,

T es un halógeno o un grupo hidroxilo, alcoxi, arilo sustituido o no, osidoxi, -----

411693



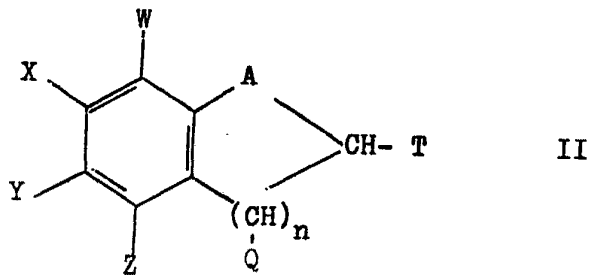
W es hidrógeno o un halógeno o un grupo hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo sustituido o no, osídico, osidoxi o carboxilo, - - - - -

5. X es un grupo hidroxilo, alcoxi, aril sustituido, osidoxi o un grupo amino sustituido o no, - - - - -

Y es hidrógeno o un halógeno o un grupo hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo sustituido o no, osídico, osidoxi o carboxi, - - - - -

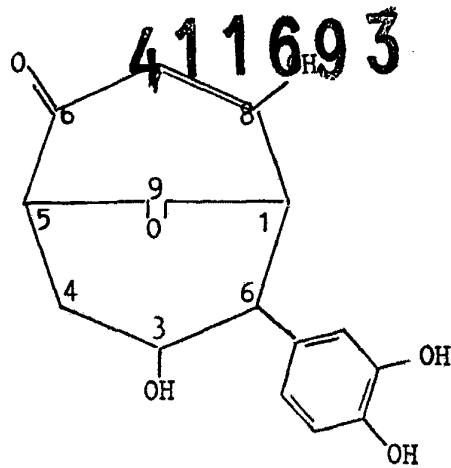
Z' es =O ó =NB. - - - - -

10. El procedimiento de fabricación de estos compues- tos está caracterizado porque se hace reaccionar un compues- to de la fórmula: - - - - -



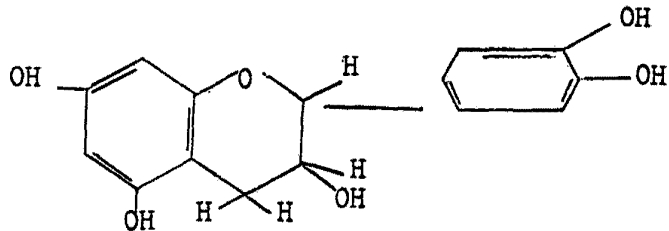
en la cual A es -O-, -S- ó =NB y Z es -OH ó -NHB con álcali en un medio por lo menos parcialmente acuoso. - - - - -

15. Se puede así preparar un dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 de fórmula:



III

haciendo reaccionar un cianidanol-3 o epicianidanol-3 de fórmula: - - - - -



IV

y, si se desea, se transforma la forma ácida libre obtenida en su sal, o una sal obtenida en ácido libre. - - - - -

5. Entre los derivados del benzopirano, los cianidanoles-3 y epicianidanoles-3 que son derivados dihidroxi-3', 4' fenilados en 2 del dihidroxi-5,7 dihidro-3,4 benzopirano-ol-3, sufren una condensación bajo la influencia del calor en solución acuosa o, bajo la influencia de los ácidos minerales, se transforman en efecto en taninos amorfos que son, en los primeros estadios, substancias coloreadas e insolubles conocidas bajo el nombre de "taninos rojos" y constituidas por polímeros. - - - - -
- 10.

Si bien es conocido que el tratamiento térmico de

411693



los cianidanoles y epicianidanoles por medio de potasa fundi  
 da conduce a una degradación de las moléculas en floroglu-  
 cina y ácido protocatéuico, no se ha estudiado aún el com-  
 portamiento de los cianidanoles y epicianidanoles en medio  
 5. por lo menos parcialmente acuoso en presencia de una base  
 y es precisamente este tratamiento, así como los productos  
 obtenidos, lo que constituye el fundamento de la presente  
 invención. - - - - -

La reacción se realizapreferentemente con por lo  
 10. menos 1 mol de álcali sobre 1 mol del cianidanol-3 o epicia-  
 nidanol-3, y preferentemente en caliente. Para aislar los  
 nuevos compuestos el jugo de reacción puede enfriarse y eli-  
 minarse el catión alcalino por paso del jugo de reacción  
 frío por un intercambiador catiónico. De la solución obteni-  
 15. da, la forma ácida puede aislarse por ejemplo por destila-  
 ción del jugo ácido bajo vacío o por medio de su atomiza-  
 ción. - - - - -

La reacción se conduce preferentemente al abrigo  
 del oxígeno, por ejemplo bajo atmósfera de nitrógeno y a  
 20. una temperatura comprendida entre 70°C y el reflujo. El  
 procedimiento de preparación de los "biciclo[3,3,1]noneno-  
 les" puede realizarse operando ya bien según un método por  
 cargas, ya bien según un método continuo. - - - - -

El método por cargas consiste por ejemplo en ca-  
 25. lentar a reflujo suave la mezcla de reacción y luego, aca-  
 bada la reacción, en enfriarla a temperatura ambiente antes

411693



de pasarla directamente por una resina intercambiadora de cationes. La forma ácida así liberada puede obtenerse directamente bajo forma de polvo por atomización. - - - - -

- El método continuo consiste por ejemplo en preparar a temperatura ambiente y bajo nitrógeno la mezcla de reacción. Esta mezcla se envía por medio de una bomba a las tuberías de un reactor tubular calentado a 95-97°C de modo que la solución recorre las tuberías del reactor en un tiempo correspondiente a la duración de la reacción. A la salida del reactor, el jugo de reacción pasa primero por un refrigerante y luego directamente a través de una resina intercambiadora de cationes. Si se desea la forma ácido libre, el jugo acuoso ácido se atomiza directamente. Si se desea la sal, el jugo ácido pasa primero a través de una célula de regulación automática del pH en la cual es neutralizado por medio de la base deseada y luego el jugo neutralizado es atomizado para dar la sal bajo forma de polvo fino. - - -
- 5.
  - 10.
  - 15.

- Para preparar sales a partir de la forma ácido libre, se puede hacer reaccionar directamente el ácido sobre una base en la proporción estequiométrica operando en agua o en un solvente apropiado. Si las sales no precipitan, se puede evaporar el producto de la reacción o atomizarlo, para aislarlas. La transformación de las formas salinas en formas ácidas se efectúa igualmente de la manera habitual. - - -
- 20.

- Por lo que se refiere a la reacción se pueden dar además las indicaciones siguientes: - - - - -
- 25.



411693

Solventes de reacción: El solvente más apropiado para la reacción es el agua destilada o desmineralizada. Sin embargo, se pueden también utilizar solventes orgánicos acuosos, preferentemente soluciones hidroalcohólicas tales como metanol o etanol acuoso, o dioxano acuoso, por ejemplo al 20%.  
5. No obstante, cuanto más aumenta la concentración de solvente orgánico, más lenta es la reacción. - - - - -

Proporciones de los reactivos: La proporción óptima del álcali con respecto al cianidanol o epicianidanol se sitúa entre 1 y 2,5 moles de base para 1 mol de derivado benzopiránico. Con una proporción inferior a 1 mol de base la reacción disminuye de velocidad y conduce a una mezcla que contiene aún cianidanol o epicianidanol no transformado. Con una proporción superior a 2,5 moles de base, la reacción conduce bastante rápidamente a mezclas con subproductos no identificados y polímeros indeseables. - - - - -  
10.  
15.

Concentración del medio de reacción: La concentración de cianidanol o epicianidanol influencia considerablemente la buena marcha de la reacción; en efecto: esta última es favorecida por las soluciones débilmente concentradas, inferiores a 10%. Las soluciones más concentradas favorecen la aparición de subproductos y polímeros no identificados e indeseables. -  
20.

Tiempo de reacción: La reacción se efectúa preferentemente en un lapso de tiempo situado entre 20 minutos y 1 h 45 min. Para una duración de reacción inferior a 20 minutos, en todos los casos se ha detectado cianidanol o epicianidanol no  
25.



411693

transformado. Para una duración de reacción superior a 1 h 45 min se originan en el medio de reacción impurezas no identificadas y polímeros indeseables. Sin embargo, la duración de reacción depende de la temperatura a la que se efectúa.

5. Las duraciones de 20 minutos a 1 h 45 min corresponden a reacciones realizadas entre 90 y 98°C. Las condiciones más apropiadas pueden establecerse fácilmente por medio de ensayos controlados. - - - - -

10. Los biciclo[3,3,1]nonenoles de fórmula III son sustancias ácidas en las que no existen los caracteres benzopiránicos; además, son solubles en agua a temperatura ambiente. La espectrografía de masa ha demostrado que estas sustancias ácidas, que poseen grupos carbonilos, tienen un peso molecular de 290 lo que demuestra que el cianidanol-3 o el epicianidanol-3 de partida ni se ha degradado, ni se ha dimerizado, ni se ha polimerizado. Además, la alta resolución del pico molecular ha conducido a la fórmula bruta  $C_{15}H_{14}O_6$  que ha sido confirmada por el análisis elemental centesimal de las sustancias. - - - - -

20. La espectrografía de resonancia magnética nuclear ha demostrado que estos biciclo[3,3,1]nonenoles ácidos de fórmula III poseen un sólo núcleo aromático que lleva solamente tres átomos aromáticos de hidrógeno; demuestra igualmente la presencia de siete átomos de hidrógeno alifático que se reparten en un H vinílico, perteneciendo dos H a un grupo metileno ( $-CH_2-$ ) y perteneciendo cuatro H a cuatro gru

411693



pos =CH- . . . . .

La espectroscopia infrarroja confirma la presencia de la agrupación metileno y muestra la de agrupaciones hidroxilos así como la de grupos carbonilos. . . . .

5. La cromatografía sobre papel de los productos de degradación de los nuevos biciclo[3,3,1]nonenoles por medio de la potasa fundida, demuestra, por una parte, la ausencia de floroglucina y, por otra parte, la presencia de ácido protocatéquico. . . . .

10. Como sales de los nuevos derivados, es preciso considerar en primer lugar las sales metálicas, preferentemente las sales alcalinas y alcalinotérreas, pero también las sales de bases orgánicas. . . . .

15. Los biciclo[3,3,1]nonenoles de fórmula III y sus sales tienen una actividad farmacológica y clínica muy claramente superior a la de los cianidanoles-3 y epicianidanoles-3. Son eficaces contra las enfermedades del sistema circulatorio y las afecciones hepáticas. Así, los nuevos productos pueden ser utilizados como medicamentos. Preferentemente, los productos se utilizan bajo forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden contener otros principios terapéuticos y presentar cualesquiera diluyentes, excipientes, etc. farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones pueden presentarse bajo diversas formas, para ser administradas por vía oral, rectal, percutánea o por inyec-

20.

25.



411693

ción intravenosa; pueden, a título de ejemplos ilustrativos y no limitativos, presentarse bajo las formas siguientes: -

5. a) Para la administración oral: gotas al 3% del producto activo, grageas que contienen 80 mg de este producto, comprimidos, cápsulas; - - - - -

b) Para la administración por vía rectal: supositorios que contienen 80 mg de producto activo; - - - - -

c) Para inyecciones intravenosas: solución al 5% en un medio farmacéuticamente aceptable; - - - - -

10. d) Para la administración percutánea: pomada o gel. - - - - -

15. Estos nuevos productos de fórmula III están prácticamente desprovistos de toxicidad (la DL 50 por vía oral en el conejo es de 6-8 g/kg, en el ratón es de 14 g/kg y en la rata es de 14,8 g/kg). - - - - -

Ejemplo 1

Preparación por cargas del (+)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 a partir del (+)-cianidanol-3. - - - - -

20. 330 ml de agua desmineralizada se calientan bajo nitrógeno a 60°C. Bajo agitación, se añaden a la misma 7,5 g de (+)-cianidanol-3 (25,87 mmoles) que pasa a solución. Se añade

411693



entonces rápidamente una solución acuosa de 2,17 g de hidróxido de potasio (38,8 mmoles) en 20 ml de agua desmineralizada. La mezcla de reacción así constituida se lleva a reflujo suave durante 1 h 45 min manteniendo el reactor bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriamiento a 50°C, el reactor es dispuesto bajo una ligera presión de nitrógeno (0,2 atm) y la solución se pasa a través de una columna que contiene resina "Amberlite" IRC 50 en forma ácida, con un caudal de aproximadamente 40 ml por hora. Después de enjuague de la columna con 10 ml de agua desmineralizada, la solución ácida se evapora directamente. Abandona aproximadamente 7,4 g de un producto que se presenta bajo la forma de un polvo beige-claro, inodoro y que absorbe en UV a 285 nm en solución acuosa. - - - - -

15. La forma ácida pura del "biciclo[3,3,1]nonenol" en título puede obtenerse por recristalizaciones por ejemplo en la acetona o en una mezcla acetona - ácido acético. Esta sustancia absorbe en UV a 268 nm en HCl ac. 0,01 N y a 281 nm en NaOH ac. 0,01 N, funde a 170 - 172°C y presenta un poder rotatorio  $[\alpha]_D^{29} = +244^\circ$  en una mezcla acetona - agua (1:1 v/v) ó  $[\alpha]_D^{29} = +229^\circ$  en etanol que contiene 5% de agua. - - - - -

Ejemplo 2

Preparación por cargas de la sal de potasio del (+)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 a partir del (+)-cianidanol-3. - - - - -



411693

Procedimiento idéntico al del ejemplo 1, pero la solución ácida recuperada después de paso sobre la resina "Amberlite" IRC 50 es neutralizada a pH 6,5 por medio de una solución acuosa de hidróxido de potasio. La solución así tratada se

5. evapora y proporciona 8,4 g de sal potásica dextrogira, con un rendimiento equivalente al del ejemplo 1. - - - - -

Ejemplo 3

Preparación continua del (+)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3', 4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 a partir del (+)-cianidanol-3. - - - - -

10.

Bajo nitrógeno, se prepara a temperatura ambiente una solución acuosa que contiene 2,5% de (+)-cianidanol-3 y 0,73% de hidróxido de potasio, es decir 1 mol de (+)-cianidanol-3 para 1,5 mol de hidróxido de potasio. La solución así preparada se inyecta por medio de una bomba en un reactor tubular calentado por medio de un baño de aceite. La temperatura del baño de aceite se regula de tal forma que la solución que pasa por las tuberías sea de 97°C. El caudal horario de la bomba se ajusta de tal forma que corresponda, como

15. mínimo, a los 2/3 del volumen total de las tuberías y, como máximo, al doble del volumen interior de las tuberías, de modo que la gota de jugo de reacción que penetra en las tuberías tarde entre 30 minutos y 1 h 30 min en atravesarlas tuberías. Este caudal condiciona el tiempo de reacción. El

20. jugo que sale del reactor se enfría continuamente por paso a través de un intercambiador de calor (refrigerante) de don

25.

411693



de es enviado a través de una columna de "Amberlite" IRC 50 para ser descationizado. El jugo ácido se destila entonces directamente en continuo ya bien con el "Rotavapor", ya bien con el atomizador. Se obtiene el (+)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 cuyas características se dan en el ejemplo 1. - - - - -

5.

Ejemplo 4

Preparación en continuo de la sal de potasio del (+)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 a partir del (+)-cianidanol-3. - - - - -

10.

Se realiza todo como en el ejemplo 3 con la diferencia de que el jugo ácido que sale de la columna de "Amberlite" IRC 50 es canalizado hacia la célula de un aparato de regulación automática del pH. El pH de la solución ácida es llevado a 6,5 por medio de una solución apropiada de hidróxido de potasio y el jugo neutralizado es destilado directamente con el "Rotavapor" o atomizado. El producto obtenido corresponde al del ejemplo 2. - - - - -

15.

Ejemplo 5

Preparación del (+)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 a partir del (+)-epicianidanol-3. - - - - -

20.

Según los ejemplos 1 ó 3 pero substituyendo el (+)-cianidanol-3 por el (+)-epicianidanol-3, la reacción conduce al

411693



(+)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 cuyas características se dan en el ejemplo 1. - - - - -

Ejemplo 6

5. Preparación del (-)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3. - - - - -

- Utilizando el (-)-cianidanol-3 o bien el (-)-epicianidanol-3 en lugar del (+)-cianidanol-3 y operando según uno u otro de los ejemplos 1 ó 3, se obtiene el (-)-dioxo-6,9 oxi-8

10. (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 que, purificado, absorbe en UV a 268 nm en HCl ac. 0,01 N y a 281 nm en NaOH ac. 0,01 N; presenta un poder rotatorio  $[\alpha]_D^{29} = -241^\circ$  en una mezcla acetona - agua (1:1 v/v) o  $[\alpha]_D^{29} = -228^\circ$  en etanol que contiene 5% de agua; funde a 171-172°C.

15. Ejemplo 7

Preparación del ( $\pm$ )-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3. - - - - -

Utilizando ( $\pm$ )-cianidanol-3 o bien ( $\pm$ )-epicianidanol-3 en lugar de (+)-cianidanol-3 y operando según uno u otro de

20. los ejemplos 1 ó 3, se obtiene el ( $\pm$ )-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 que, purificado, presenta un poder rotatorio  $[\alpha]_D^{29} = 0$  tanto en una mezcla acetona - agua (1:1 v/v) como en etanol que con-

411693

1671



tiene 5% de agua. Este racémico absorbe en UV a 267 nm en HCl ac. 0,01 N y a 282 nm en NaOH ac. 0,01 N; funde a 195°C. - - - - -

Ejemplo 8

- 5. Preparación de la sal de sodio del (-)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3.

- 10. Neutralizando a pH 6,5 una solución acuosa del (-)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 por medio de una solución acuosa de hidróxido de sodio y luego destilando el jugo neutralizado se obtiene la sal de sodio correspondiente con un rendimiento cuantitativo. - -

- 15. Las sustancias en cuestión tienen una acción sobre la pared de los vasos venosos y arteriales. Se trata de una acción específica y protectora sobre la estructura del tejido conjuntivo. Estas sustancias actúan en particular mejorando la estabilidad del colágeno y de las glicoproteínas, constituyentes de base del tejido conjuntivo con la elastina. En las afecciones hepáticas existe igualmente una acción sobre el metabolismo energético celular, mejorando la producción de energía de las células (ATP) y el metabolismo de los lípidos. - - - - -
- 20.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -



II

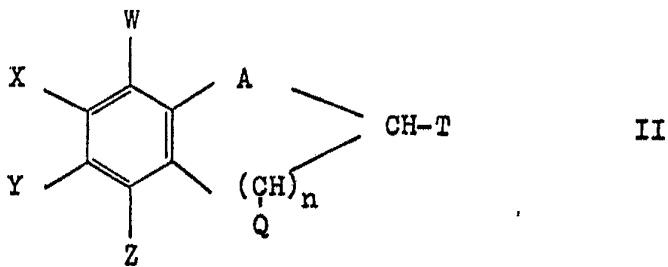
411693

do, osidoxi o un grupo amino substituído o no, - - - - -

Y es hidrógeno o un halógeno o un grupo hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo substituído o no, osídico, osidoxi o carboxi, - - - - -

5. 'Z' es =O ó =NB, - - - - -

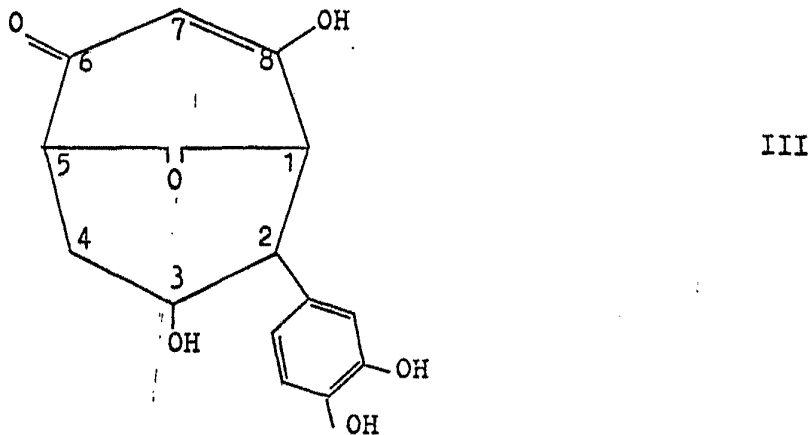
caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula: - - - - -



en la cual A es -O-, -S- ó =NB y Z es -OH ó -NHB con álcali en un medio por lo menos parcialmente acuoso. - - - - -

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un dióxido-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 de fórmula - - - - -

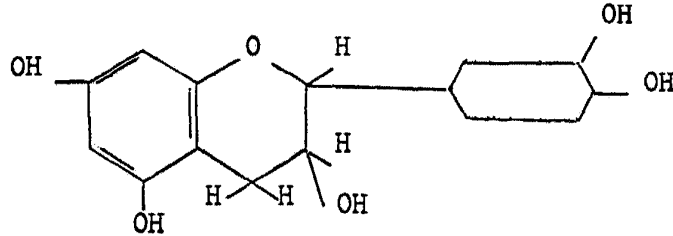


*[Handwritten signature]*



411693

caracterizado porque se hace reaccionar un cianidanol-3 o epicianidanol-3 de fórmula - - - - -



y, si se desea, se transforma la forma ácido libre obtenida en su sal o una sal obtenida en ácido libre. - - - - -

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplean de 1 a 2,5 moles de álcali, preferentemente 1,5 moles, por mol de cianidanol-3 o de epicianidanol-3. - - - - -

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se trabaja a una temperatura superior a 70°C. - - - - -

5.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se trabaja bajo reflujo suave. - - - - -

15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el contenido de la solución de reacción en cianidanol-3 o epicianidanol-3 se sitúa por debajo de 10%, preferentemente por debajo de 3%. - - - - -

7.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la duración de reacción permanece infe-



411693

rior a 1 h 45 min. - - - - -

5. 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado porque se prepara el (+)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 o una sal de éste. - - - - -

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado porque se prepara el (-)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 o una sal de éste. - - - - -

10. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado porque se prepara el (±)-dioxo-6,9 oxi-8 (dihidroxi-3',4' fenil)-2 biciclo[3,3,1]noneno-7 ol-3 o una sal de éste. - - - - -

15. 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado porque se parte del (+)-cianidanol-3. - - - - -

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado porque se parte del (+)-epicianidanol-3. - - - - -

20. 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado porque se parte del (-)-cianidanol-3. - - - - -

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

411693



ciones 2 a 7, caracterizado porque se parte del (-)-epicia  
nidanol-3. - - - - -

5. 15.- Procedimiento según una de las reivindica-  
ciones 2 a 7, caracterizado porque se parte del (+)-ciani-  
danol-3. - - - - -

16.- Procedimiento según una de las reivindicacio-  
nes 2 a 7, caracterizado porque se parte del (+)-epiciani-  
danol-3. - - - - -

10. 17.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS  
BICICLICOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la  
presente memoria que consta de veinte hojas, foliadas y meca-  
nografiadas por una sola de sus caras.

17, 1973  
SECRETARIA DE ECONOMIA

Man. L. M. y

mpm.