

411697



411697

F.P. 24-3-75 P.- 53.203
G-OBE 276 GG

Int. Cl. Co. 7C

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de BUREAU D'ETUDES THERAPEUTIQUES

entidad francesa

con domicilio en F 31 Arcachon Marines, Arcachon
(Gironde) Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO FE-
NOLICO CICLOOCTILADO"

(Clase Internacional CO7c)



411697

El presente invento se refiere a la preparación de derivados fenólicos ciclooctilados sustituidos por al menos un grupo alcohol, principalmente utilizables en terapéutica.

5 Los ciclooctilfenoles son conocidos, principalmente el ciclooctil-2-fenol y el ciclooctil-4-fenol. Estos derivados han sido preparados haciendo reaccionar el fenol con el ciclooctano en presencia de trifluoruro de boro y ácido acético. Se conocen igualmente los derivados nitrados de estos ciclooctil-fenoles. Estos deriva-
10 dos han sido descritos como que tienen propiedades insecticidas y una acción reguladora sobre el crecimiento de las plantas.

No se ha indicado ninguna aplicación terapéutica de estos derivados y la experiencia ha demostrado que no tienen en realidad ninguna acción farmacológica.
15

Ahora se ha descubierto según el presente invento que se pueden preparar nuevos derivados fenólicos ciclooctilados con excelentes rendimientos.
20

Según el presente invento, el procedimiento de preparación de un derivado fenólico ciclooctilado que responde a la fórmula:

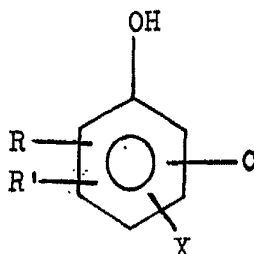
25

27-2-73

411697



5



10

donde C representa un ciclo de ciclooctilo,

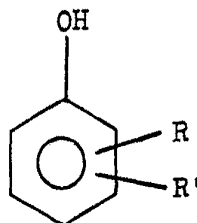
X un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo,

R un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo y

15

R' un grupo alcoholo, se caracteriza porque se hace reaccionar, en presencia de un catalizador constituido por el eterato de trifluoruro de boro y un disolvente constituido por ácido acético, ciclooctano con un derivado fenólico de fórmula general

20



25

27-2-73

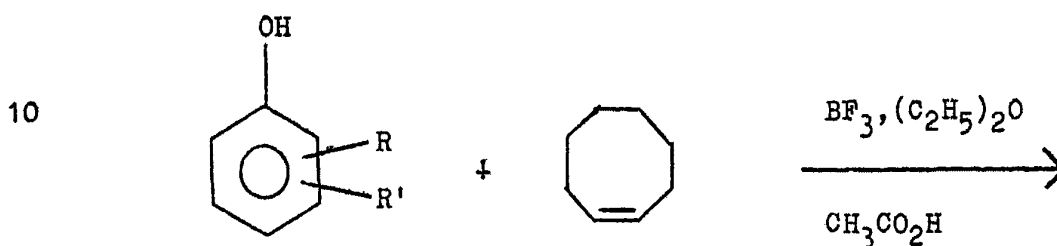
411697



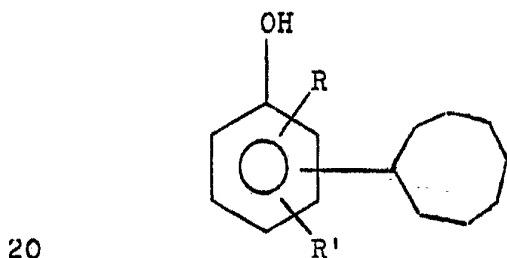
donde R representa un grupo alcoholo o un átomo de hidrógeno y R' un grupo alcoholo.

Preferentemente, esta reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 50 y 100°C.

5 Se puede dar a este procedimiento la representación esquemática siguiente:



15



25 Como se deduce de este esquema general del procedimiento, teóricamente es suficiente que las cantidades de derivado fenólico alcoholado y ciclooctano pues

27-2-73

411697

- 7 MAR 1962



tas en juego sean equimoleculares.

Los derivados fenólicos ciclooctilados así preparados todavía son susceptibles de fijar un átomo de halógeno tales como cloro, bromo y yodo.

5 Según una versión favorable del procedimiento, el cloro es fijado por la acción del cloruro de sulfuro en presencia de un disolvente tal como el cloroformo.

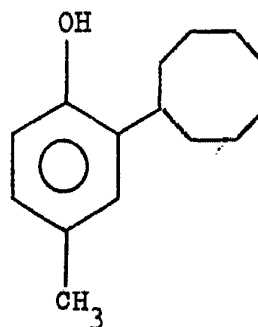
10 Según otra versión favorable, el bromo es fijado por ataque del bromo sobre el derivado fenólico ciclooctilado en presencia de sulfuro de carbono.

Según una tercera versión el yodo es fijado sobre el derivado fenólico ciclooctilado por acción del monoclorigeno de yodo en presencia de ácido acético.

15 El invento se refiere más particularmente a la preparación de compuestos, cuyas fórmulas se indican a continuación:

Ciclooctil-2-metil-4-fenol:

20



25

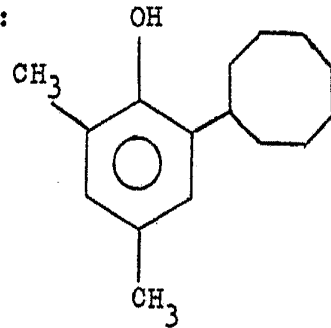
27-2-73

411697



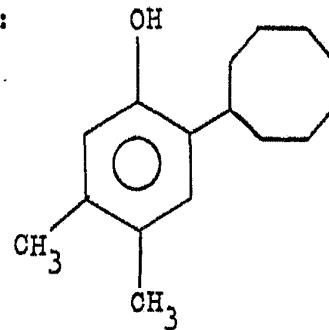
Ciclooctil-6-dimetil-2,4-fenol:

5



Ciclooctil-6-dimetil-3,4-fenol:

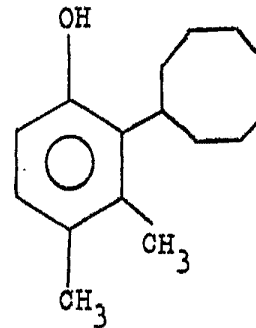
10



15

Ciclooctil-2-dimetil-3,4-fenol:

20



25

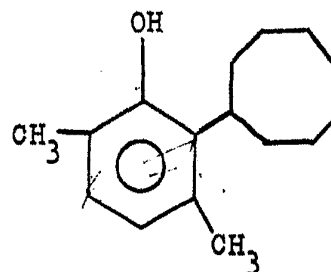
27-2-73

411697



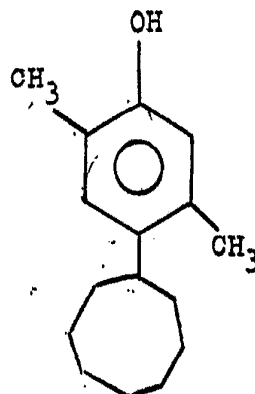
Ciclooctil-6-dimetil-2,5-fenol:

5



Ciclooctil-4-dimetil-2,5-fenol:

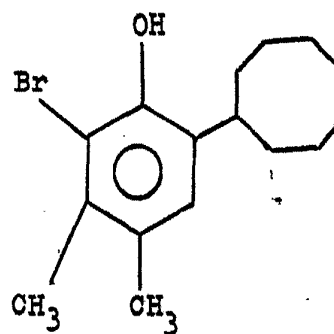
10



15

Bromo-2-ciclooctil-6-dimetil-
-3,4-fenol:

20



25

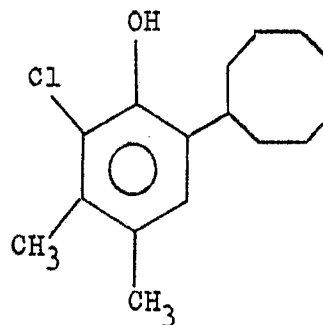
27-273

411697



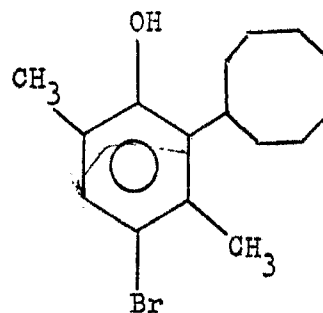
Cloro-2-ciclooctil-5-dimetil-
-3,4-fenol:

5



Bromo-4-ciclooctil-5-dimetil-
-2,5-fenol:

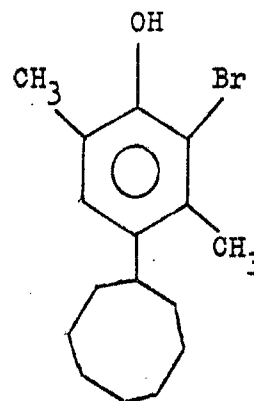
10



15

Bromo-6-ciclooctil-4-dimetil-
-2,5-fenol:

20



25

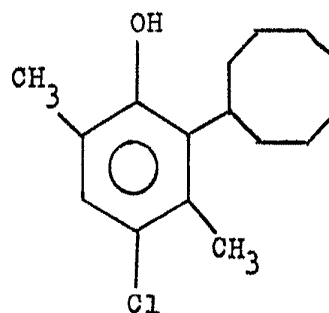
27-2-73

411697



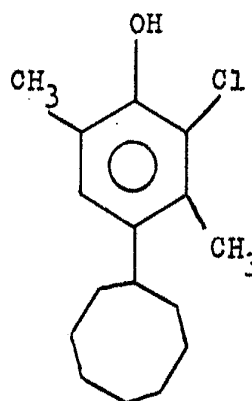
Cloro-4-ciclooctil-6-dimetil-
-2,5-fenol:

5



Cloro-6-ciclooctil-4-dimetil-
-2,5-fenol:

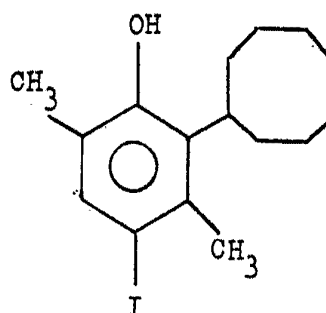
10



15

Yodo-4-ciclooctil-6-dimetil-
-2,5-fenol:

20



25

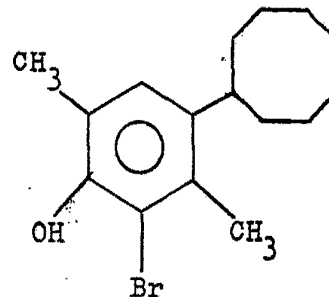
27-2-73



411697

Bromo-6-ciclooctil-4-dimetil-
-2,5-fenol:

5



10

Todos estos derivados son fácilmente identificados por los métodos fisicoquímicos clásicos (Resonancia magnética nuclear, espectrografía infra-roja y espectrografía de masa).

15

Principalmente, los desplazamientos químicos de protones característicos en RMN son los siguientes:

20

25

27-2-73

411697 -7



	Protones	Derivados monometilados	Derivados dimetilados
5	H ciclooctilo	masivo a 1,32-1,90 ppm	masivo a 1,30-2,00 ppm
	H ₃ C	singulete a 2,20 ppm	2 singuletes a 2,65-3,35 ppm
10	H ₂ CH(ciclooctilo)	masivo a 2,75-3,45 ppm	masivo a 2,65-3,35 ppm
	H ₂ O	singulete a 5,60 ppm	singulete a 5,60 ppm
15	H ₂ bencénico	masivo a 6,30-7,10 ppm	masivo a 6,15-6,65 ppm

Se presentan en forma de aceites viscosos o cristales blancos. Los derivados fenólicos ciclooctilados no halogenados destilan a una temperatura comprendida entre 120 y 130°C a un vacío de 0,2 a 0,5 torr. Los derivados halogenados correspondientes destilan entre 140 y 170°C a un vacío del orden de 0,2 torr.

Estos derivados son solubles en los disolventes orgánicos clásicos.

411697



Los modos operatorios descritos a continuación, dados a título de ejemplos numéricos, no limitativos, ilustran el procedimiento según el invento.

5 Ejemplo I:

Preparación del ciclooctil-6-dimetil-3,4-
-fenol

En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador mecánico eficaz, un refrigerador, una ampolla de vertido protegida de la humedad del aire por una columna de cloruro cálcico, se introduce lentamente un mol de cicloocteno (110 g), un mol (122 g) de dimetil-3,4-fenol fundido, 7,5 g de eterato de trifluoruro de boro y 3,2 g de ácido acético glacial. Se lleva la temperatura de la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 horas. Después de neutralización de la mezcla y extracción con éter, la destilación a 130°C a un vacío de 0,5 torr da 160 g de ciclooctil-6-dimetil-3,4-fenol.

El rendimiento del producto obtenido es por consiguiente del 68%.

Al mismo tiempo se forma una pequeña cantidad de ciclooctil-2-dimetil-3,4-fenol, que es un isómero de posición del derivado precipitado.

Por otro lado se recuperan 15 g de dimetil-3,4-fenol que no han reaccionado, pero que pueden

27-2-73

411697



ser utilizados de nuevo para otra preparación.

Ejemplo II:

Preparación de cloro-2-ciclooctil-6-dimetil-
5 til-3,4-fenol

50 g (0,25 moles) de ciclooctil-6-dimetil-
-3,4-fenol se agitaron a una temperatura que varía de 5
a 15°C en presencia de un disolvente tal como cloroformo
(50 cm³), mientras que se vierten lentamente 36 g de
10 cloruro de sulfurilo. El desprendimiento gaseoso permi-
te controlar el progreso de la reacción. Se deja vol-
ver a la temperatura ambiente después de hacer borbotear
una corriente de nitrógeno. La neutralización completa
se asegura por un lavado con carbonato de sodio diluido.
15 Después de la eliminación del disolvente, se recoge por
destilación a 144°C y a un vacío de 0,5 torr, el cloro-
-2-ciclooctil-6-dimetil-3,4-fenol.

El producto así preparado se identifica
por resonancia magnética nuclear y el resultado del con-
20 tenido de cloro corresponde al teórico.

Ejemplo III:

Preparación del bromo-2-ciclooctil-6-dime-
til-3,4-fenol

25 Se vierten gota a gota 26 g de bromo di-

411697



5 suelto en 10 cm³ de sulfuro de carbono, en una solución de 40 g (0,21 moles) de ciclooctil-6-dimetil-3,4-fenol en 150 cm³ de sulfuro de carbono mantenido a aproximadamente 0°C. Se recalienta progresivamente y se destila el bromo-2-ciclooctil-6-dimetil-3,4-fenol a 160°C, a un vacío de 0,6 torr.

Ejemplo IV: Preparación de ciclooctil-6-dimetil-2,4-fenol

10 Este derivado se obtiene operando en las mismas condiciones que las descritas en el ejemplo I, partiendo de dimetil-2,4-fenol.

 No se obtiene ningún isómero de posición que corresponda a este derivado.

15

Ejemplo V: Preparación de ciclooctil-6-dimetil-2,5-fenol

20 Este derivado se obtiene operando en las mismas condiciones que las descritas en el ejemplo I, partiendo de dimetil-2,5-fenol.

 Se forma paralelamente una pequeña proporción de ciclooctil-4-dimetil-2,5-fenol que es un isómero de posición.

25 Ejemplo VI: Preparación de cloro-4-ciclooctil-6-dimetil-

27-2-73

411697



-2,5-fenol

Este derivado se obtiene operando en las mismas condiciones que las descritas en el ejemplo II, partiendo de ciclooctil-6-dimetil-2,5-fenol.

5

Ejemplo VII: Preparación de bromo-4-ciclooctil-6-dimetil-2,5-fenol

Este derivado se obtiene operando en las mismas condiciones que las descritas en el ejemplo III, partiendo de ciclooctil-6-dimetil-2,5-fenol.

10

Ejemplo VIII: Preparación de yodo-4-ciclooctil-6-dimetil-2,5-fenol:

Se hace reaccionar monocloruro de yodo sobre ciclooctil-6-dimetil-2,5-fenol en presencia de ácido acético. Se neutraliza la mezcla reaccionante y se recoge el derivado yodado por destilación a vacío.

15

Ejemplo IX: Preparación de ciclooctil-2-metil-4-fenol

Este derivado se obtiene operando en las mismas condiciones que las descritas en el ejemplo I, partiendo del paracresol (metil-4-fenol).

20

Como se muestra en estos ejemplos el procedimiento de preparación de los derivados fenólicos ciclooctilados según el invento es de puesta en prác-

25

27-2-73

- 15 -

411697



tica particularmente sencilla. La operación es además poco costosa, estando el cicloocteno comercialmente disponible a un precio razonable, ocurriendo igual con el catalizador: el eterato de trifluoruro de boro.

5 El invento comprende igualmente la aplicación de derivados fenólicos ciclooctilados en la terapéutica humana y veterinaria. La experiencia ha demostrado en efecto, que los derivados según el invento presentan propiedades farmacológicas particularmente interesantes que los clasifica entre los compuestos antibacterianos con actividad a la vez bacteriostática y bactericida.

10 Según una versión preferida del invento el medicamento antibacteriano se caracteriza porque contiene como sustancia activa el ciclooctil-2-metil-4-fenol o el ciclooctil-6-dimetil-2,4-fenol.

15 Estos derivados en efecto se revelan como los antibacterianos más interesantes y los más activos de la serie considerada.

20 A continuación se da la descripción de los estudios farmacológicos efectuados sobre estos nuevos derivados fenólicos.

25 Los ensayos in vitro, antes de poner en evidencia las propiedades bactericidas y bacteriostáticas, se refieren principalmente a cepas que contienen gérmenes cocci gram + y más particularmente los estafi-

411697 -7 

lococus, estreptococcus, enterococcus y bacilos gram +.

Las cepas utilizadas en estos ensayos han sido las siguientes:

- 5 - Estafilococcus Londres,
- Estafilococcus Condon,
- Estafilococcus patógenos aislados de productos patológicos humanos tales como pus de flemón,
- Estreptococcus fecalis,
- Enterococcus y
- 10 - Bacilo antracis

Los ensayos se han efectuado en medio líquido y se han repetido en medio sólido según las técnicas clásicas.

15 Estos ensayos han demostrado esta notable propiedad de que los nuevos derivados fenólicos son a la vez bactericidas y bacterioestáticos frente a los gérmenes citados anteriormente.

20 A continuación se indica el resultado de los ensayos obtenidos en medio líquido para el ciclooctil-2-metil-4-fenol (A) y el ciclooctil-6-dimetil-2,4-fenol (B) que han demostrado ser los más activos. Los resultados son expresados en microgramos por mililitro y dan la dosis mínima activa:

25

27-2-73

411697



Naturaleza de los gérmenes ensayados	Actividad bactericida		Actividad bacteriostática	
	A	B	A	B
5 Estafilococcus Londres	10 ⁻²	1	10 ⁻²	10 ⁻¹
Estafilococcus Condon	10 ⁻²	1	10 ⁻²	10 ⁻¹
Estafilococcus patógeno cepa I	10 ⁻¹	1	10 ⁻¹	10 ⁻¹
10 Estafilococcus patógeno cepa II	1	10 ⁻¹	10 ⁻¹	10 ⁻¹
Estreptococcus fecalis	1	10	1	10
Enterococcus	10	10	10	10
15 Bacilo antracis	1	1	10 ⁻¹	10 ⁻¹

20 Igualmente se ha determinado la dosis mínima protectora in vivo sobre el ratón inoculado con 5000 dosis mortales de diplococcus neumonie I II L proporcionadas por el Instituto Pasteur.

Los resultados de estos ensayos han sido los siguientes:

25 -para el ciclooctil-2-metil-4-fenol, 125 mg/kg y
-para el ciclooctil-6-dimetil-2,4-fenol, 140 mg/kg.

27-2-73

4116977 MAR 1977



La dosis de toxicidad media letal aguda (DL₅₀) de los derivados según el invento ha sido determinada en la rata, después de la inyección de estos derivados por vía intraperitoneal.

5 Los resultados de estos ensayos de toxicidad han sido los siguientes:

-para el ciclooctil-2-metil-4-fenol, 1100 mg/kg y

-para el ciclooctil-6-dimetil-2,4-fenol, 1200 mg/kg

10 Para todos los derivados fenólicos según el invento, la DL₅₀ determinada en la rata por administración por vía oral, es superior a 1250 mg/kg. La determinación exacta de este DL₅₀ no puede efectuarse debido a la sobrecarga que ésta representa para el organismo de los animales.

15 La administración de los derivados fenólicos ciclooctilados durante 100 días a la dosis diaria de 250 mg/kg fue soportada bien por los animales. No se puso de manifiesto ninguna diferencia significativa en las curvas de pesos, la crisis sanguínea, los hemogramas y el aspecto histológico de las diferentes vísceras,
20 con respecto a los animales testigos.

El único punto a observar es una ligera congestión del hígado y del pulmón en los animales tratados: esto se explica por el hecho de que estos dos
25 órganos juegan un papel preponderante en la destoxifi-

411697



cación de los fenoles.

Por otra parte, se ha comprobado que existe un ciclo enterohepático para los nuevos derivados fenólicos.

5 Sin embargo, se puede deducir a continuación de estos ensayos farmacológicos, la débil toxicidad de los derivados según el invento.

10 Las notables propiedades bactericidas y bacteriostáticas así como la débil toxicidad de estos derivados, los destinan particularmente a su empleo como agentes terapéuticos.

15 Así es como se obtienen principalmente éxitos clínicos en el tratamiento de afecciones de gérmenes piógenos gram +, los cuales son localizados en: afecciones cutáneas, tejido intersticial, nariz, garganta, oído y sobre todo las vías aéreas.

20 Preferentemente, se utilizará para estas afecciones el ciclooctil-2-metil-4-fenol o el ciclooctil-6-dimetil-2,4-fenol en una dosis diaria comprendida entre 0,05 y 0,5 g, según la naturaleza de la afección, el peso y la edad del enfermo.

25 A continuación se indican algunos ejemplos no limitativos de las formas farmacéuticas que contienen como sustancia activa el ciclooctil-2-metil-4-fenol o el ciclooctil-6-dimetil-2,4-fenol.

Ejemplo I:

Comprimido:

5	- sustancia activa	: 150 mg
	- sílice coloidal	: 15 mg
	- estearato de magnesio	: 2 mg
	- lactosa	: 15 mg
	- agar-agar	: 8 mg

Ejemplo II:

10

Supositorio:

	- sustancia activa	: 100 mg
	- manteca de cacao	: 3 mg

Ejemplo III:

15

Cápsula de gelatina:

	- sustancia activa	: 200 mg
	- agar-agar	: 10 mg
	- sílice coloidal	: 15 mg
	- estearato de magnesio	: 3 mg

20

Ejemplo IV:

Pomada:

	- sustancia activa	: 1 a 10% en peso
--	--------------------	-------------------

25

411697



- miristato de isopropilo } agentes de
o eucaliptol } penetración
cutánea

5 La administración de estos medicamentos, debe ser distribuida en el tiempo: como máximo una o dos veces cada 24 horas. Los derivados fenólicos ciclooctilados tienen en efecto una acción muy amplia porque dan lugar a un ciclo entero-hepático.

10 A continuación se dan dos ejemplos de casos clínicos que ilustran el interés terapéutico de los derivados objeto del invento:

Primer caso:

15 Un niño de 3 años está afectado por una bronco-neumonía.

Se le administra cada 12 horas, un supositorio dosificado con 0,10 g de sustancia activa. La temperatura del niño que era de 39,9°C descendió a 38°C, 48 horas después de la administración del medicamento. Esta temperatura llega a ser la normal al cabo de 72 horas y desaparecen los signos clínicos descubiertos en la auscultación.

25 Al cabo de 6 días, la curación del niño es completa.

411697



Segundo caso:

Un adulto de 45 años presenta una rino-
ringitis aguda.

5 Los tratamientos locales con los antibió-
ticos clásicos se revelan ineficaces.

Entonces se recetan pulverizaciones en ca-
da orificio nasal, a razón de 4 al día, e instilaciones
de una suspensión acuosa dosificada de 5% en peso de ci-
clooctil-6-dimetil-2,4-fenol. Se observa un mejoramiento
10 considerable del enfermo al final del primer día de tra-
tamiento.

Al cabo de 4 días, la curación es comple-
ta.

15 La presente solicitud, que corresponde a
la presentada en Francia, el 29 de Febrero de 1.972,
bajo el N° 72 06 863, se acoge a los beneficios del ar-
tículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

20

25

27-2-73

41169Z7



5

REIVINDICACIONES

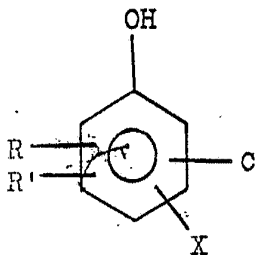
10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento de preparación de un derivado fenólico ciclooctilado que responde a la fórmula:

20



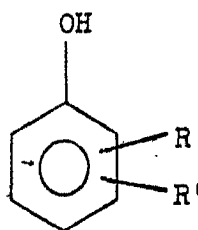
25

27-2-73



donde C representa un ciclo de ciclooctilo, X un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo, R un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo y R' un grupo alcoholilo, caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de estearato de trifluoruro de boro y ácido acético, el cicloocteno con un derivado fenólico de fórmula general:

10



15

donde R representa un grupo alcoholilo o un átomo de hidrógeno y R' un grupo alcoholilo.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 50 y 100°C.

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se fija cloro sobre el producto obtenido al hacerlo reaccionar con el cloruro de sulfurilo.

26

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se fija bromo sobre el

27-2-73

411697



producto obtenido al hacerlo reaccionar con el bromo.

5 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se fija yodo sobre el producto obtenido al hacerlo reaccionar con el monocloruro de yodo en presencia de ácido acético.

10 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque se mezcla una cantidad equimolecular de cicloocteno y metil-4-fenol en presencia de ácido acético y de eterato de trifluoruro de boro, porque se calienta esta mezcla a una temperatura del orden de 80°C, porque se neutraliza el producto de esta reacción y porque se recoge el ciclooctil-2-metil-4-fenol después de filtración y destilación.

15 7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque se mezcla una cantidad equimolecular de cicloocteno y dimetil-2,4-fenol en presencia de ácido acético y eterato de trifluoruro de boro, porque se calienta esta mezcla a una temperatura del orden de 80°C, porque se neutraliza el producto de esta reacción y porque se recoge el ciclooctil-6-dimetil-2,4-fenol después de filtración y destilación.

20 8ª.- Procedimiento de preparación de un derivado fenólico ciclooctilado.

25

27-2-73

- 26 -

MA

411697



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

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

5

Madrid, - 7 MAR. 1973

P.A.

ALICIA DE...
Per...
Wrt

10

15

20

25

ERM
27-2-73

- 27 -

RM