



PATENTE DE INVENCION

SC.4222/4330/4371/Div.1.

F.P. 31-12-75

425405

Int. Cl.: G07C//A61K

Memoria Descriptiva

425405

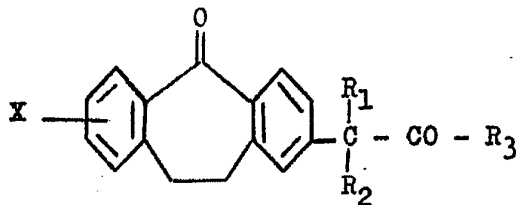
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DEL
DIBENZO[A,D]CICLOHEPTENO.-

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en
22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.-

El presente invento se refiere a un procedimiento
para preparar nuevos derivados del dibenzo[a,d]ciclohepteno
de fórmula general:

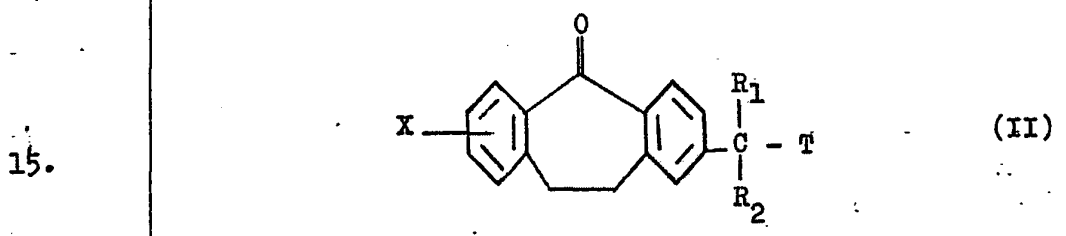
5.





5. sus sales, en cuya fórmula: X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o trifluorometilo; R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono; y R₃ representa un radical hidroxilo.

10. Según el procedimiento del invento, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden obtenerse por hidrólisis de un producto de fórmula general:



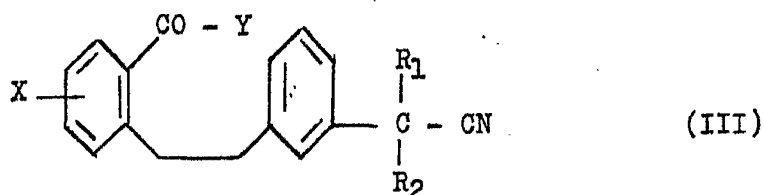
20. en la cual X, R₁ y R₂ se definen como anteriormente y T representa un radical ciano o carbamoilo, es decir, por hidrólisis de un producto de fórmula general (III) o de un producto de fórmula general (IV).

Generalmente, la hidrolisis se efectúa por calentamiento en una solución acuosa de un ácido mineral fuerte tal como ácido sulfúrico a una temperatura próxima a los 100°C.

25. Los productos de fórmula general (II) pueden obtenerse por uno de los procedimientos siguientes:

1) cuando T representa el radical carbamoilo, por ciclización e hidrólisis parcial de un producto de fórmula general:

425405



10.

en la cual X, R₁ y R₂ se definen como anteriormente e Y representa un radical hidróxilo. Generalmente la reacción se efectúa por calentamiento del producto de fórmula general (III) en ácido polifosfórico a una temperatura próxima a los 100°C

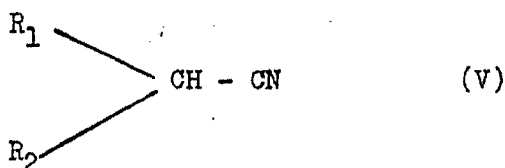
2) cuando T representa el radical ciano, por ciclización de un producto de fórmula general (III) en la cual X, R₁ y R₂ se definen como anteriormente e Y representa un átomo de cloro, por una reacción de Friedel-Crafts.

15.

La reacción de Friedel-Crafts se efectúa por ejemplo por medio de cloruro de aluminio en un disolvente, tal como sulfuro de carbono, cloruro de metileno o nitrobenzeno, o por medio de pentacloruro de antimonio en nitrometano o nitrobenzeno, operando a +5°C aproximadamente.

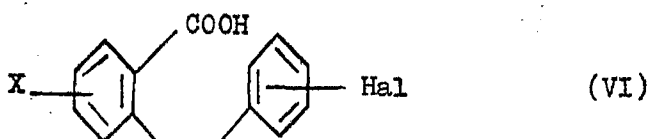
20.

Los productos de fórmula general (III) pueden obtenerse por acción de un nitrilo de fórmula general:



25.

en la cual R₁ y R₂ se definen como anteriormente, sobre un derivado de ácido benzoico de fórmula general:





en la cual X se define como anteriormente y Hal representa un átomo de cloro o de bromo en posición -2 ó -4, según el método de E.R. BIEHL, J. Org. Chem. 31, 602 (1966).

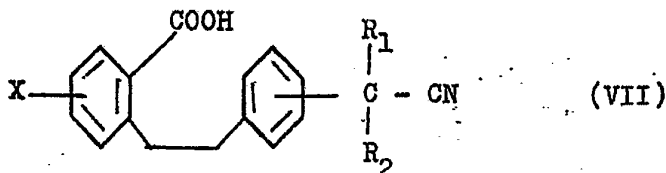
5.

Generalmente, la reacción se efectúa en amoníaco líquido anhidro en presente de amiduro de sodio y a una temperatura próxima a los -30°C.

10.

La acción de un nitrilo de fórmula general (V) sobre un derivado de ácido benzoico de fórmula general (VI) puede conducir a una mezcla del producto de fórmula general (III) con sus isómeros, en particular con el producto de fórmula general:

15.



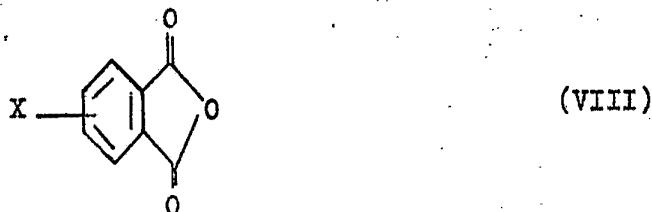
20.

en la cual X, R₁ y R₂ se definen como anteriormente. El producto de fórmula general (III) puede separarse de estas mezclas por aplicación de los métodos habituales de separación de los constituyentes de tales mezclas, en particular por cristalización o cromatografía.

25.

Los productos de fórmula general (VI) pueden obtenerse por acción del ácido cloro-2 ó -4 ó bromo-2 ó -4 fenilacético sobre un anhídrido de fórmula general:

30.



en la cual X se define como anteriormente, seguido de la re-



ducción y de la hidrólisis del producto obtenido.

- Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden ser transformados en sales metálicas o en sales de adición con las bases nitrogenadas según los métodos conocidos de por sí.
5. Estas sales pueden obtenerse por acción de una base alcalina o alcanolinotérrea, amoníaco o una amina, sobre un producto de fórmula general (I) en un disolvente apropiado tal como un alcohol, un éter, una cetona o agua. La sal formada precipita tras concentración eventual de su solución y es separada por filtración o decantación.
10. Los nuevos productos según el invento, así como sus sales, presentan propiedades farmacológicas particularmente interesantes. Son analgésicos, antipiréticos y anti-inflamatorios fuertes.
15. En la rata, los productos de fórmula general (I) y sus sales se han mostrado activos por vía oral a dosis comprendidas entre 0,1 y 50 mg/kg, en particular en las pruebas siguientes:
20. - supresión del fenómeno doloroso provocado por una compresión mecánica al nivel de un tejido inflamado según la técnica de L.O. RANDALL et J.J. SELITTO (Arch.Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957) modificado por K.F. SEINGLE et coll. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 137, 536 (1971)).
25. - actividad antipirética en la rata convertida en hipertérmica por inyección subcutánea de levadura de cerveza según la técnica de R.DOMENJOZ, (Ann. N.Y. Acad. Sci., 86, 263 (1960), y
- actividad anti-inflamatoria según la técnica K.F. BENITZ y L.M.HALL (Arch.Int. Pharmacody., 144, 185 (1963)).
30. Para el empleo en terapéutica humana, puede hacer-



se uso de los nuevos compuestos bien sea en estado de ácido o en estado de sales farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicas a las dosis de utilización.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran la forma en que el invento puede ponerse en práctica.

Ejemplo 1

5. Una suspensión de 15 g de α -5 dihidro-10,11 dibenzo α, δ cicloheptenil-2 γ -2 propionamida en una mezcla de 50 cm³ de ácido sulfúrico (d = 1,36) y de 60 cm³ de agua es calentada con viva agitación durante 3 horas a 110°C. Después de enfriado, el producto que precipita es separado por filtración y después agregado a 55 cm³ de sosa normal. La solución alcalina, clarificada por filtración, es acidificada por adición de 60 cm³ de ácido clorhídrico normal. El producto que precipita se separa por filtración, se seca y después se recrystaliza en 170 cm³ de tetracloruro de carbono. Se obtienen así 7,4 g de ácido α -3 dihidro-10,11 dibenzo α, δ cicloheptenil-2 γ -2 propiónico que funde a 122°C.
10. La α -5 dihidro-10,11 dibenzo α, δ cicloheptenil-2 γ -2 propionamida puede prepararse de manera siguiente:
15. A 135 g de ácido polifosfórico, preparado a partir de 430 g de ácido ortofosfórico (d = 1,7) y de 500 g de anhídrido fosfórico, se agregan 26 g de α -(carboxi-2 fenetil)-3 fenil-2 propionitrilo y se calienta la emulsión obtenida durante 1 hora a 100°C. Tras el enfriamiento, el medio reaccional es recuperado por 200 cm³ de agua y 200 cm³ de cloruro de metileno. La capa orgánica es decantada, lavada 2 veces con 100 cm³ de solución saturada de bicarbonato sódico, después 2 veces con 100 cm³ de agua y por último secada en 50 g
- 20.
- 25.
- 30.



sulfato de sodio anhidro. Tras la evaporación del disolvente bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 60°C, se recupera el aceite obtenido con 80 cm³ de acetato de etilo. El producto que cristaliza es separado por filtración. Se obtienen así

5. 6 g de [oxo-5 dihidro-10,11 dibenzo [a,d] cicloheptenil-2]-2 propionamida que funde a 175°C. Tras la recrystalización en etanol, el producto funde a 181°C.

El [(carboxi-2 fenetil)-3 fenil]-2 propionitrilo puede prepararse de la forma siguiente:

10. A una suspensión de 248 g de amiduro de sodio preparado a partir de 139,5 g de sodio en 4 litros de amoniaco líquido, se agregan, en 40 minutos y con una viva agitación, 286,5 g de propionitrilo, y después, en 10 minutos, 117 g de (carboxi-2 fenetil)-4 clorobenceno. Se deja evaporar el amoniaco durante 16 horas. El residuo pardo es recuperado

15. con 1 litro de éter anestésico y después con 2 litros de agua con precaución. La solución acuosa alcalina es decantada, extraída 2 veces con 400 cm³ de éter anestésico y después acidificada por adición de 350 cm³ de ácido sulfúrico

20. (d = 1,36) con enfriamiento. El aceite que decanta es extraído 2 veces con 500 cm³ de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos son secados en 100 g de sulfato de sodio anhidro y concentrados a sequedad bajo una presión reducida (20 mm de mercurio) a 60°C. El aceite residual obtenido es disuelto en

25. 120 cm³ de óxido de isopropilo caliente; por enfriamiento, cristaliza un producto que se separa por filtración. Se obtienen así 35 g de [(carboxi-2 fenetil)-4 fenil]-2 propionitrilo que funde a 73°C; después de tres recrystalizaciones en acetato de etilo el producto funde a 129°C.

30. Por concentración a presión reducida (20 mm de

425405



mercurio) a 60°C de los licores madre de óxido de isopropilo del producto anterior, se obtienen 62 g de un aceite constituido en su mayor parte por $\overline{[Carboxi-2 fenetil]-3 fenil]-2}$ propionitrilo.

5.

Ejemplo 2

Una suspensión de 17,4 g de $\overline{[Oxo-5 dihidro-10,11 dibenzo [a,d] cicloheptenil-2]}$ acetamida en una mezcla de 70 cm³ de ácido sulfúrico concentrado (d = 1,83) y de 70 cm³ de agua es calentada con viva agitación durante 3 horas a

10.

100°C. Tras el enfriamiento, el producto que precipita es separado por filtración y después agregado a 200 cm³ de sosa 2N. La solución alcalina es extraída con éter dietílico y después acidificada por adición de 250 cm³ de ácido sulfúrico 2N. El producto que precipita es separado por filtración,

15.

15. secado y después recristalizado en 100 cm³ de acetato de etilo. Se obtienen así 11,5 g de ácido $\overline{[Oxo-5 dihidro-10,11 dibenzo [a,d] cicloheptenil-2]}$ acético que funde a 154°C.

La $\overline{[Oxo-5 dihidro-10,11 dibenzo [a,d] cicloheptenil-2]}$ acetamida puede prepararse de la manera siguiente:

20.

20. A 20 g de ácido polifosfórico (preparado a partir de 1120 g de ácido ortofosfórico (d = 1,7) y de 1300 g de anhídrido fosfórico), se agregan 2 g de (carboxi-2 fenetil)-3 fenilacetónitrilo y se calienta durante 2 horas a 100°C.

25.

25. Después de enfriada, la mezcla reaccional se vierte en 250 cm³ de agua; el aceite resultante es extraído 2 veces con 150 cm³ en total de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos son lavados, secados en 10 g de sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio) a 60°C.

30.

30. Se obtienen así 1,8 g de $\overline{[Oxo-5 dihidro-10,11 di-$



benzo α, δ cicloheptenil-2 acetamida que funde a 174°C.
Tras recristalización en etanol el producto funde a 185°C.

El (carboxi-2 fenetil)-3 fenilacetnitrilo puede prepararse de la manera siguiente:

5. A una suspensión de 146 g de amiduro de sodio (preparado a partir de 84 g de sodio en 4 litros de amoniaco) se agregan, con viva agitación y en 35 minutos, 128 g de acetnitrilo y después, en 10 minutos, 70 g de (carboxi-2 fenetil)-4 clorobenceno. Se deja evaporar el amoniaco durante
10. 16 horas. Se recupera el medio reaccional con precaución con 2 litros de agua y 500 cm³ de éter dietílico. La solución acuosa alcalina es decantada, extraída 2 veces con 1000 cm³ en total de éter dietílico y después acidificada por adición de 150 cm³ de ácido sulfúrico concentrado (d = 1,83), con
15. enfriamiento. El aceite que decanta es extraído 3 veces por 1500 cm³ al total de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos son lavados, secados en 200 g de sulfato sódico anhidro y el disolvente es evaporado a presión reducida (20 mm de mercurio) a 60°C.
20. Se obtienen así 81,6 g de una mezcla de (carboxi-2 fenetil)-3 fenilacetnitrilo y de (carboxi-2 fenetil)-4 fenilacetnitrilo en proporciones aproximadamente iguales. Se recuperan 36 g de esta mezcla con 45 cm³ de acetato de etilo hirviendo. El producto que cristaliza por enfriamiento es aislado.
25. Se obtienen así 12 g de (carboxi-2 fenetil)-3 fenilacetnitrilo que funde a 113-120°C. Tras 2 recristalizaciones sucesivas en acetato de etilo, el producto funde a 130°C.

Ejemplo 3

30. Operando como en el ejemplo 2, pero a partir de 11,8 g de α -5 dihidro-10,11 dibenzo α, δ cicloheptenil-2



-2 butiramida, se obtienen 7,35 g de ácido [oxo-5 dihidro-10,11 dibenzo [a,d] cicloheptenil-2] butírico que funde a 125°C.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a la siguiente Solicitud de Patente: núm.

5.

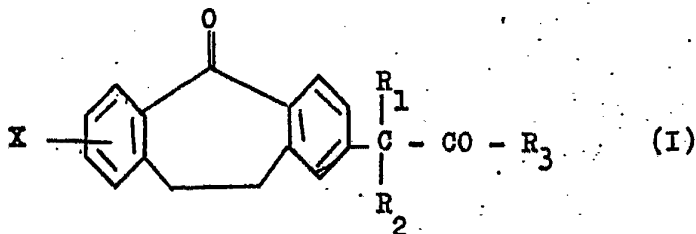
10.

73 07508, de 2 de marzo de 1973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE DIBENZO [A,D] CICLOHEPTENO; caracterizándose por lo siguiente:

15.

1.- Procedimiento para preparar derivados de dibenzo [a,d] ciclohepteno, de fórmula general:

20.



25.

en la cual: X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo oxilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o trifluorometilo; R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que

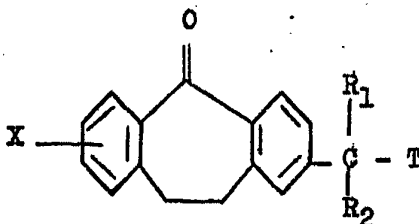
30.

425405



contiene 1 a 4 átomos de carbono; y R_3 representa un radical hidroxilo; y sus sales metálicas y sales de adición con una base nitrogenada; caracterizado porque se hidroliza un producto de fórmula general:

5.



10.

en la cual X, R_1 y R_2 se definen como anteriormente y T representa un radical ciano o carbamilo, y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal metálica o en una sal de adición con una base nitrogenada.

15.

2.- Procedimiento para preparar derivados de dibenzociclohepteno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, 17 ABR. 1974

RHONE-POULENC, S.A.

J. GOMEZ ACEDO Y MOBET

Firmado: L. Gato Fernández