

444,144

28 ENE. 1976

P.- 62.071

HOE 75/F 091
OXEPIN-2-ALKANOIC
ACIDS

EX. 27 207 D // A614

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

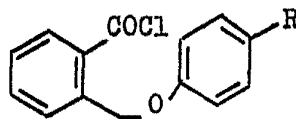
establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República
Federal Alemana

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN
ACIDO 6,11-DIHI-DRO-11-OXO-DIBENZ[\square b, e]OXEPIN-
-ALCANOICO"

Esta invención se refiere a un método de preparación de ácidos 6,11-dihidro-11-oxodibenz [b,e]-oxepin-alcanoicos. Dichos ácidos poseen actividad anti-inflamatoria y analgésica.

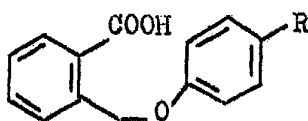
5 Hasta donde alcanzan nuestros conocimientos, el método de preparación de esta invención no ha sido descrito hasta ahora. Las enseñanzas de la técnica anterior dieron como resultado reacciones secundarias, polimerización o rendimientos sustancialmente más bajos.

10 Un artículo de K. Stach y H. Spingler, Mh. Chem., Bd 93, 1962 y la patente alemana número 1.279.682 de Stach y Spingler exponen la ciclización de ácidos alfa-fenoxi-orto-toluénicos en condiciones extremadas, por ejemplo mediante calentamiento prolongado con cloruro de tionilo a una temperatura elevada de aproximadamente 160°C, proporcionando las 6,11-dihidro-11-oxo dibenz [b,e]oxepinas con rendimientos sustancialmente más bajos. La técnica anterior citada en lo que antecede expone también la ciclización de cloruros de mono ácido de la fórmula



en la que R es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro o bromo, a temperaturas elevadas, 130-220°C, para dar una oxepina correspondiente.

Asimismo es conocido ciclizar un ácido di carboxílico de la fórmula



por tratamiento con un medio deshidratante o de condensación, tal como ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo-etanol, anhídrido fosfórico, ácido trifluoroacético anhidro o ácido sulfúrico, con o sin un disolvente, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 y 150°C. Esta ciclización se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos, número de serie 459.774, presentada el 10 de abril de 1974, de Helsley, McFadden y Hoffman y en la patente belga número 818.055, publicada el 18 de noviembre de 1974, de Ueno y otros.

Sin embargo, la técnica anterior no expone la presente invención.

Los procedimientos de la técnica anterior o bien producen bajos rendimientos y una elevada obtención de productos secundarios, o bien una polimerización, y no sería anticipado por los expertos en la técnica el que nuestros productos pudieran ser preparados con los rendimientos obtenidos. Los rendimientos excepcionalmente elevados, que se aproximan al 100%, obtenidos en las condiciones descritas, son inesperados. La presente invención ciclista un halogenuro de diácido y es desusado e inesperado que bajo las condiciones de esta invención se observa aparentemente sólo una ciclización intramolecular. La reacción de Friedel-Crafts intermolecular, anticipada e igualmente posible, no tiene lugar. Es esta ausencia de reacción intermolecular la que permite los excelentes rendimientos de productos puros de esta invención.

Independientemente de la ausencia de la reacción intermolecular, es sorprendente que se consigan rendimientos excepcionalmente elevados, utilizando muy pequeñas cantidades de un catalizador ácido de Lewis. Un experto en la técnica anticiparía que el completar una reacción de Friedel-Crafts requiere una proporción molar de grupo acilo a catalizador de aproximadamente 1:1. Por consiguiente, es bastante sorprendente que los elevados rendimientos descritos aquí puedan conse-

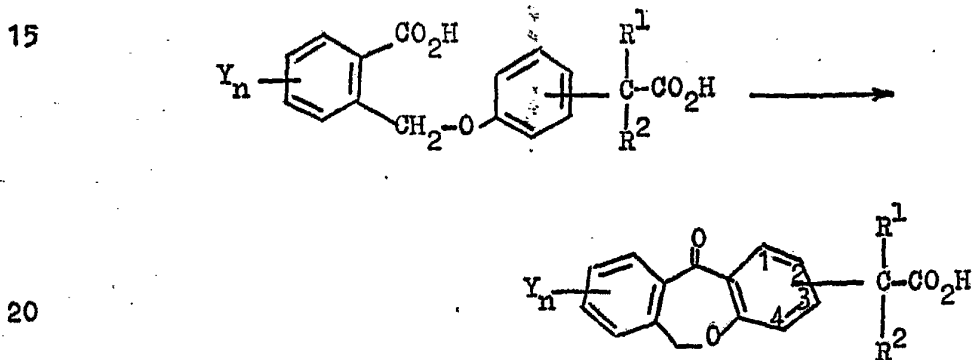
guirse utilizando tan poca cantidad como 1/10 moles de catalizador por mol de grupo acilo.

5 También es sorprendente que se puedan conseguir los altos rendimientos de los ácidos alcanoi-
cos cíclicos en condiciones bastantes extremadas, tem-
peraturas elevadas comprendidas entre 100 y 150°C. Es-
10 tá reconocido el hecho de que una causa común de los bajos rendimientos de la ciclización de Friedel-Crafts de cloruros de ácido, está constituida por las extre-
madas condiciones de reacción (Friedel-Crafts and
Related Reactions, editado por George A. Olah, Inters-
cience Publishers, Nueva York (1964), en la página
912). Esto está ilustrado por los bajos rendimientos
15 registrados en la técnica anterior precedentemente ci-
tada.

Adicionalmente, los métodos de la técnica an-
terior para la preparación de ácidos 6,11-dihidro-11-
-oxodibenz[b,e]oxepin-3-alcanoicos tienen la desventa-
ja de que se forman tanto los isómeros del ácido 3-al-
20 canoico como los del ácido 1-alcanoico. Esto puede ver-
se en el Ejemplo 6 de la patente belga anteriormente
citada. Mientras que el método descrito allí no es exac-
tamente específico, el método descrito aquí se ha en-
contrado, sorprendentemente, que es exactamente espe-
25 cífico y por lo tanto, permite conseguir ácido 3-alca-

noico sin la producción simultánea del ácido 1-alca-
noico. Esto no es totalmente evidente en la técnica
anterior.

5 Se ha descubierto ahora que el tratamiento
de un ácido dicarboxílico con una cantidad suficien-
te de un agente, tal como halogenuro de tionilo o pen-
tahalogenuro de fósforo, para formar el halogenuro de
diácido, seguido por ciclización en condiciones espe-
cíficas de Friedel-Crafts, proporciona con rendimien-
10 tos excepcionalmente elevados, los valiosos ácidos
6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-alcanoicos, de
acuerdo con la siguiente ecuación:



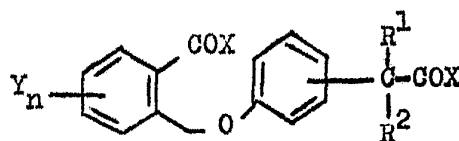
25 en la que R¹ y R² son hidrógeno o metilo, Y es alca-
hilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos

de carbono, halógeno o trifluorometilo, n es 0, 1 ó 2,

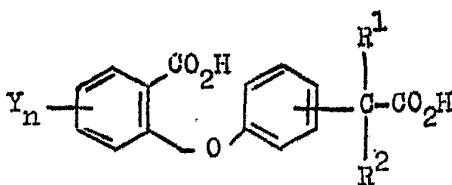
5 y el grupo $\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ C-CO_2H \\ | \\ R^2 \end{array}$ está en la posición 2 ó 3 del an-

llo de fenilo. En el procedimiento presente, se cicli-
sa un halogenuro de diácido, en posición a un cloruro
de monoácido descrito por Stach y Spingler, para pro-
ducir rendimientos considerablemente más elevados que
en los procedimientos conocidos.

10 Más en particular, un compuesto intermedio
de halogenuro de diácido, de la fórmula :



20 en la que Y, R¹, R² y n son como se han descrito an-
teriormente, y X es cloro, bromo o flúor, se prepara
por tratamiento de un ácido dicarboxílico de la fórmu-
la



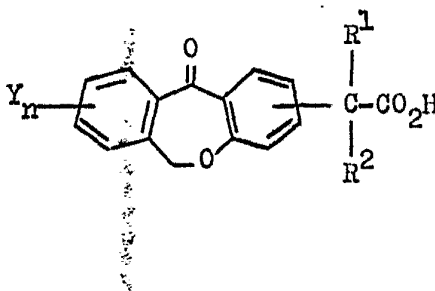
con una cantidad suficiente de un agente, tal como ha
logemuro de tionilo o un pentahalogemuro de fósforo,
en presencia o en ausencia de un disolvente, a una tem
peratura comprendida entre la ambiente y el punto de
5 ebullición de la mezcla de reacción, durante un tiem
po comprendido entre 15 minutos y 4 horas. El haloge
muro de diácido puede ciclizarse por uno de los dos
métodos A o B.

Método A

10

El halogemuro de diácido puede hacerse reac
cionar en condiciones específicas de Friedel-Crafts, o
hidrolizarlo, seguidamente, por un método conocido en
la técnica, para proporcionar un ácido 6,11-dihidro-11-
15 -oxodibenz[b,e]oxepin-2-alcánico o -3-alcánico de
la fórmula

20



25

En este nuevo procedimiento, las condiciones
específicas de Friedel-Crafts requieren la presencia de

un catalizador ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio, cloruro estánnico, cloruro férrico u otros ácidos de Lewis conocidos como adecuados en las reacciones de Friedel-Crafts, y la reacción se realiza a temperaturas bajas de aproximadamente 0°C hasta la temperatura ambiente, en presencia de un disolvente adecuado, preferiblemente 1,2-dicloroetano. Adicionalmente, cada mol de cloruro de diácido ciclisado en la reacción, requiere una cantidad tan pequeña del ácido de Lewis como 0,1 mol. Un catalizador ácido de Lewis preferido es cloruro de aluminio y se consiguen rendimientos óptimos a una temperatura comprendida entre 5 y 15°C.

Método B

El halogenuro de diácido se calienta durante 10 minutos a 24 horas, en presencia de cloruro férrico, a una temperatura comprendida entre 100 y 150°C, y se hidroliza para proporcionar un ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz- $\left[5, e\right]$ oxepin-2-alcanoico o -3-alcanoico. Se ha encontrado que esta realización de la invención se puede conseguir también, preparando el halogenuro de diácido por tratamiento del ácido dicarboxílico con cloruro de tionilo que contiene pequeñas cantidades de hierro, varias partes por millón (ppm), que actúa como catalizador ácido de Lewis en la ciclización de Friedel-

-Crafts. Una realización preferida del método B implica hacer reaccionar el ácido dicarboxílico con una mezcla de cloruro de tionilo-hierro, en la que el contenido de hierro representa aproximadamente 60 ppm. de dicha mezcla.

5

Se apreciará con facilidad por los expertos en la técnica, que los rendimientos dependen del tiempo y de la temperatura de reacción del derivado particular de que se trate.

10

El método preferido es el A, los halogenuros de diácido preferidos son los cloruros, y los compuestos preferidos preparados por la enseñanza de la presente invención, son el ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético y el ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-3-acético. Otros compuestos muy buenos son el ácido 6,11-dihidro-alfa-metil-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético, el ácido 6,11-dihidro-alfa-metil-11-oxodibenz[b,e]oxepin-3-acético y el ácido 8-cloro-6-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético.

15

20

El método de esta invención se ilustra adicionalmente con mayor detalle en los ejemplos siguientes:

Ejemplo 1.

25

A 16 ml de cloruro de tionilo se añaden 28,6 g de ácido 4-(2-carboxibenciloxi)fenilacético y la mez-

5 cla se calienta lentamente a reflujo y se deja a reflujo durante una hora. El exceso de cloruro de tionilo se elimina bajo presión reducida a 90°C, para proporcionar un cloruro de diácido en forma de aceite. El
10 aceite se disuelve en 160 ml de 1,2-dicloroetano y se enfría hasta una temperatura de 5 a 10°C. A la mezcla de reacción se añaden 14,1 g de cloruro de aluminio anhidro y se agita la mezcla durante 90 minutos a 5 - 10°C. La mezcla se vierte sobre hielo y se agita durante una
15 hora, se extrae con cloroformo y se elimina el cloroformo para proporcionar un aceite. El aceite se recoge en una solución de hidróxido sódico al 15% y se calienta durante 30 minutos. La solución se acidifica y se extrae con cloroformo para proporcionar 25,6 g de ácido
20 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético (95,5%) el cual es idéntico a una muestra auténtica por cromatografía de capa fina, por resonancia magnética nuclear y por determinación del punto de fusión mixto.

Ejemplo 2.

20 Se prepara un cloruro de diácido de acuerdo con el procedimiento de manipulación del Ejemplo 1, partiendo de 340 ml de cloruro de tionilo que contienen 60 partes por millón de hierro y 400 g de ácido 4-(2-carboxibenciloxi)fenilacético. El cloruro de diácido se ca
25 lienta a una temperatura de 110 a 120°C, durante 2 horas,

bajo nitrógeno, la mezcla de reacción se enfría y se añaden 1500 ml de agua y se calienta a 65°C para efectuar la hidrólisis. Una vez que se ha completado la hidrólisis, se disuelve el producto oleoso en una solución de hidróxido sódico al 20%, a 50-55°C, y se lleva la solución hasta pH 1 con ácido clorhídrico 6N. La solución acidificada se enfría a 10°C, se filtra el precipitado resultante, se lava con agua, se recoge y se seca para proporcionar 362 g (96,5%) de ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético, que es idéntico a una muestra auténtica por cromatografía de capa fina, por resonancia magnética nuclear y por punto de fusión mixto.

Ejemplo 3.

A 20 ml de cloruro de tionilo se añaden 20 g de ácido 4-(2-carboxibenciloxi)fenilacético y la mezcla se calienta lentamente a reflujo y se deja a reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se elimina bajo presión reducida a 90°C, para proporcionar un cloruro de diácido en forma de aceite. El aceite se disuelve en 75 ml de 1,2-dicloroetano, se enfría hasta la temperatura ambiente y a la solución enfriada se añaden 1,82 g de cloruro estannico. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a la temperatura

ambiente y seguidamente, se vierte sobre 35 g de hielo. La mezcla resultante se agita durante una hora y se separa la mezcla bifásica. La fase orgánica se recoge y seguidamente, se concentra bajo presión para proporcionar un sólido oleoso que se vierte en 200 ml de agua y se calienta la mezcla acuosa a 60°C, lo cual hidroliza el cloruro de monoácido hasta el ácido libre. El ácido se neutraliza con sosa cáustica se trata con 0,4 g de carbón vegetal y 0,4 g de celite y se filtra. El filtrado transparente solidifica por adición de ácido clorhídrico 12N y el precipitado sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca bajo presión reducida, para proporcionar 17,2 g de ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]-oxepin-2-acético (91,4%).

Ejemplo 4.

A 80 ml de cloruro de tionilo se añaden 80 g de ácido 4-(2-carboxibenciloxi)fenilacético y la mezcla se calienta lentamente a reflujo durante un espacio de 2 horas, y se deja permanecer a reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se elimina bajo presión reducida a 90°C, para proporcionar el cloruro de diácido. El cloruro de diácido se disuelve en 250 ml de 1,2-dicloroetano, se enfría a 10°C

y se añaden, a la solución enfriada, 3,73 g de cloruro de aluminio. La mezcla de reacción se agita a 10°C durante 4 horas y seguidamente, se vierte sobre 250 g de hielo. La mezcla resultante se agita durante una hora y se separa la mezcla bifásica. La fase orgánica se recoge y seguidamente, se concentra bajo presión reducida para proporcionar un sólido oleoso, que se vierte en 500 ml de agua, y la mezcla acuosa se calienta a 60°C, lo cual hidroliza el cloruro de monoácido hasta ácido libre. El ácido se neutraliza por adición de sosa cáustica y esta solución se trata con 2,4 g de carbón vegetal y 2,4 g de celite y se filtra. El filtrado transparente solidifica por adición de ácido clorhídrico 12N y el precipitado sólido resultante se lava con agua y se seca bajo presión reducida, para proporcionar 72,5 g de ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético (96%).

Ejemplo 5.

A 10 ml de cloruro de tionilo se añaden 5,1 g de ácido 3-(2-carboxibenciloxi)fenilacético y la mezcla se calienta lentamente a reflujo y se deja permanecer a reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se elimina bajo presión reducida, a 90°C, para proporcionar cloruro de diácido. El cloruro de diáci

do se disuelve en 25 ml de 1,2-dicloroetano, se enfría hasta una temperatura comprendida entre 10 y 15°C, y a la solución enfriada se añaden 0,2 g de cloruro de aluminio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre 10 y 15°C durante 4 horas, y se vierte seguidamente sobre 25 g de hielo. La mezcla resultante se agita para hacer que se separe la mezcla bifásica. La fase orgánica se recoge y se concentra bajo presión reducida, para proporcionar el cloruro de monoácido. El cloruro de ácido se vierte en agua y se calienta a 60°C, lo cual hidroliza el cloruro de ácido hasta el ácido libre. El ácido se neutraliza con sosa cáustica y la solución se clarifica por tratamiento con 0,15 g de carbón vegetal y 0,15 g de celite. La nueva acidificación de la solución transparente con ácido clorhídrico 12N hace que se forme un sólido, el cual se recoge por filtración, se lava con agua y se seca bajo presión reducida, para proporcionar un producto cristalino blancuzco. Los espectros de resonancia magnética nuclear y la cromatografía de capa fina confirman la presencia del deseado ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-3-acético, y la ausencia del menos deseable ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-1-acético.

25 Siguiendo los procedimientos de los ejemplos

1 a 5, se producen con buen rendimiento, los siguientes compuestos:

Acido 6,11-dihidro- α -metil-11-oxodibenz
[β ,e]oxepin-2-acético; ácido 6,11-dihidro- α -metil-
5 -11-oxodibenz[β ,e]oxepin-3-acético; ácido 8-cloro-6,11-
-dihidro-11-oxodibenz[β ,e]oxepin-2-acético; ácido 6,11-
-dihidro- α , α -dimetil-11-oxodibenz[β ,e]oxepin-2-
-acético; y ácido 6,11-dihidro-9-trifluorometil-11-
-oxodibenz[β ,e]oxepin-2-acético.

10 La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en Estados Unidos de América, el 14 de
Enero de 1975, bajo el Nº 540.963, se acoge a los be-
neficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre
Propiedad Industrial.

15

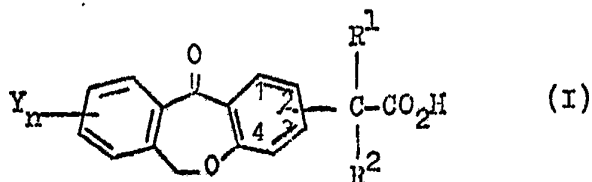
REIVINDICACIONES

20

25 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 si-
guientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de un ácido 6,11-dihidro-11-oxo-dibenz[*b,e*]oxepin-alcanoico de la fórmula I

5



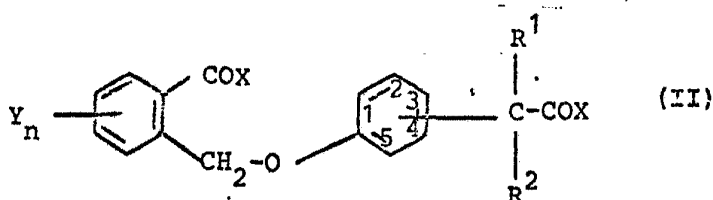
10

en la que R^1 y R^2 son hidrógeno o metilo, Y es alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o trifluorometilo, n es 0, 1 ó 2, y el gru-

po $\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ C-CO_2H \\ | \\ R^2 \end{array}$ está en la posición 2 ó 3 del anillo de fenilo,

15

que comprende partir de un compuesto de la fórmula II



20

en la que R^1 , R^2 , Y y n son como se han definido anteriormente, el grupo $C(R^1)(R^2)COX$ está en la posición 3 ó 2 del anillo de fenilo, y X es hidroxilo, bromo, cloro o flúor, y, cuando X es bromo, cloro o flúor, ciclisar dicho compuesto de fórmula II en presencia de un ácido de

25

Lewis; y, finalmente, hidrolizar el halogenuro de ácido así obtenido.

5 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que, cuando X es hidroxilo, se convierte el compuesto de la fórmula II en un cloruro de ácido, se ciclista éste in situ por tratamiento con cloruro de tionilo que contiene cantidades catalíticas de hierro, y se hidroliza el cloruro de ácido final.

10 3ª.- Un procedimiento para la preparación de un ácido 6,11-dihidro-11-oxo-dibenz[*b,e*]oxepin-alcanoico.

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

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

Madrid, 02. MAY 1977

P.A.

Fernando de Elizabeta
Por Poderes.

