



277222

PATENTE DE INVENCION

CASE 1533/DIV.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de nuevos derivados del ácido malónico".

=====

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en:
Basilea, SUIZA.

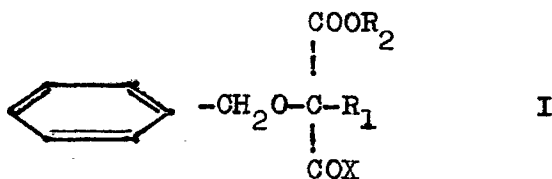
=====

La presente invención se relaciona con nuevos derivados del ácido 2-hidroxi-malónico y con un procedimiento para su producción.

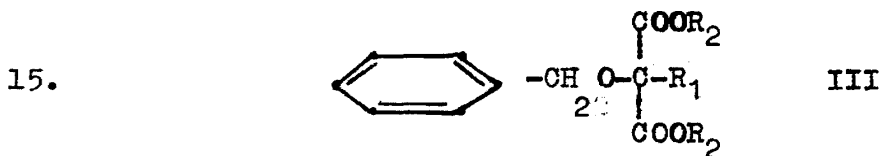
Esta invención proporciona compuestos de -
5. fórmula general I,



277222



5. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de uno a cinco átomos de carbono inclusive, R_2 significa un radical alquilo que contiene de uno a cinco átomos de carbono inclusive y X significa un radical hidroxilo o un átomo de cloro, bromo o iodo.
10. Esta invención también proporciona un procedimiento para la producción de compuestos I, caracterizado porque un compuesto de fórmula general III,



15. en la que R_1 y R_2 tienen los significados anteriormente señalados, es saponificado con una cantidad de una solución alcohólica de un hidróxido alcalino, calculada para saponificar solamente uno de los radicales R_2 , para formar el correspondiente éster ($C_1 - C_5$) mono-alquílico del ácido 2-benciloximalónico y, cuando se precisa el haluro de ácido, se efectúa la conversión por un método conocido para combertir un ácido carboxílico en el -
- 20.
- 25.

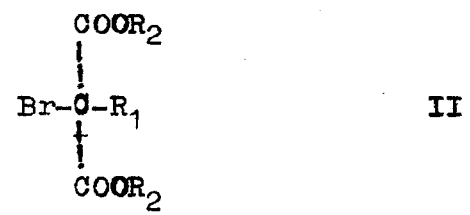


277222

correspondiente haluro de ácido. La saponificación debe efectuarse a una temperatura de aproximadamente 15 a 30° C, ya que a temperaturas más elevadas se corre el riesgo de que se saponifique el segundo grupo éster.

5.

El compuesto III puede producirse condensando un compuesto de fórmula general II,



10.

en la que R₁ y R₂ tienen los significados anteriormente señalados, con un bencilato metálico alcalino.

15. Los compuestos I son compuestos intermedios importantes para la síntesis de la ergotamina, ergosina, ergocristina, ergocriptina y ergocornina, que son alcaloides péptidos de cornezuelo naturales y farmacéuticamente activos. Por lo menos algunos de los compuestos I pueden usarse en la producción de otros productos farmacéuticos.

20.

Los ésteres de fórmula III indicada anteriormente, también están incluidos en la presente invención.

25. La denominación "conocido", tal como se emplea en este caso, indica un método actualmente en uso o descrito en la literatura sobre el asunto.

10 MAR



- 4 -

277222

En los ejemplos no-limitativos siguen -
tes, todas las temperaturas se indican en grados
centígrados.

Los puntos de fusión no están corregidos.

5.

EJEMPLO 1:

a) Ester dietílico del ácido 2-bencilosi-
-2-isopropil-malónico.

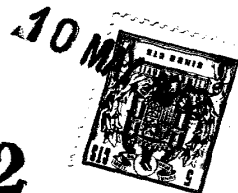
- 31.3 g. de una suspensión de hidruro só-
dico en aceite de parafina (contenido de HNa=50%),
10. 0.65 mol) se suspenden en 900 ml. de tolueno ab--
soluta y se añaden por gotas a la temperatura am-
biente y mientras se agita, 70.4 g. (0.65 mol) de
alcohol bencilico absoluto, subiendo la temperatu-
ra de la mezcla a aproximadamente 40° y convirtién
15. dose ésta gradualmente en una papilla espesa. Lue-
go se calienta la mezcla a ebullición con reflujo
durante una hora, se enfría a la temperatura am -
biente, se añaden por gotas en el curso de media-
hora y mientras se agita bien, 183 g. (0.65 mol)
20. de éster dietílico del ácido 2-bromo-isopropil-ma-
lónico, entrando gradualmente en solución la espe-
sa papilla cristalina del bencilato sódico y lue-
go se agita la mezcla durante otras 5 horas a -
40°C.
25. La mezcla se diluye luego con éter, la so-
lución se vierte dentro de una mezcla de 1000 g.
de hielo y 1000 g. de una solución acuosa satura-
da de bicarbonato sódico, se separan las dos fa -
ses y la fase acuosa se extracta dos veces más -
30. con éter. Las soluciones etéreas combinadas se la-

10 MAY



- van con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Con el fin de retirar los componentes de la reacción, fácilmente volátiles se calienta el residuo primero con aspiración -
5. por trompa de agua y luego en un vacío elevado - en un baño de aceite a una temperatura de 90° - hasta que cese la destilación. Se destila el residuo en el vacío elevado después de haber retirado el aceite de parafina separado en un embudo
10. separador. El éster dietilítico del ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico se obtiene en forma de aceite oncoloro; punto de ebullición 91-97° - en un vacío torricéllico de 0.002 mm. de $Hg.n_D^{22} = 1.4889$.
15. (b) Semi-éster del ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico.
- Se añade una solución de 3.7 g. de KOH - (0.066 mol) en 25 ml de etanol absoluto, a una - solución de 20 g. (0.065 mol) de éster dietilíti
20. co del ácido 2-benciloxi-2-isopropil-malónico en 75 ml de etanol absoluto a 5 - 10° y se deja reposar la mezcla hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. Luego se separa el etanol por destilación en un vacío, se disuelve el residuo
25. en 500 cc de una mezcla consistente de partes - iguales de hielo y una solución de bicarbonato - sódico y se extracta tres veces con éter con el fin de separarla porción neutral. La solución al
30. calina acuosa se acidifica luego con ácido fosfó rico al 10%, helado, se extracta tres veces con-

277222



- éter, se lavan los extractos combinados con agua, se seca y se separa el disolvente cuidadosamente por destilación en un evaporador rotatorio, sin calentar intensamente. De esta manera puede eliminarse fácilmente el agua sobrante y se obtiene el
5. semi-éster en forma de un aceite muy viscoso de color amarillo-rojo. $n_D^{22} = 1.4935$.
- (c) Cloruro de semi-éster del ácido 2-benciloxi-2-ixopropil-malónico.
10. Se disuelven 92 g. (0.329 mol) de semi-éster del ácido 2-benciloxi-2-ixopropil-malónico bruto en una cantidad igual de cloruro de metileno absoluto, se enfría la mezcla a 5° y se añaden a esta temperatura, mientras se agita, 24 g. (0.329
15. mol) de dimetilformamida absoluta.
- A continuación se añaden a + 5°-+10°, 24ml. de cloruro de tionilo, se mantiene la mezcla de la reacción en un baño de hielo durante una hora y luego se deja reposar a la temperatura ambiente
20. hasta el día siguiente. La porción mayor del ácido hidroc্লórico formado y del dióxido sulfúrico se separa luego en un vacío, después de lo cual la dimetil formamida, así como los otros componentes fácilmente volátiles, se eliminan calentando
25. a 100° en un baño de aceite a una presión de 11 mm. de Hg. El residuo se destila en un vacío elevado, obteniéndose 22 g. de un aceite incoloro o ligeramente amarillo. Punto de ebullición 118 - 123° en un vacío torricéllico de 0.01 mm de Hg. $n_D^{20} = 1.4937$.
30. Los compuestos siguientes pueden producir-



se en forma análoga a la descrita en los ejemplos anteriores:

EJEMPLO 2:

5. (a) Ester dietílico del ácido 2-benciloxi-2-metil-malónico.

Punto de ebullición 120 - 125° a 0.01mm.-
de Hg.

10. (b) Ester monoetílico del cloruro de ácido 2-benciloxi-2-metil-malónico.

Punto de ebullición 138 - 141° a 0.03 mm.
de Hg. $n_D^{20} = 1.5150$.

EJEMPLO 3.

15. (a) Ester dietílico del ácido 2-benciloxi-2-etil-malónico.

Punto de ebullición 130 - 135° a 0.01 mm.-
de Hg.

- (b) Ester monoetílico del cloruro del ácido 2-benciloxi-2-etil-malónico.

20. Punto de ebullición 148 - 150° a 0.01 mm.-
de Hg.
 $n_D^{20} = 1.5010$.

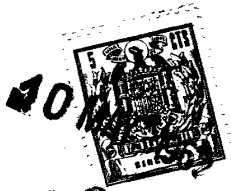
EJEMPLO 4.

25. (a) Ester dietílico del ácido 2-benciloxi-2-n-butyl-malónico.

Punto de ebullición 145 - 150° a 0.01 mm.
de Hg.

- (b) Ester monoetílico del cloruro del ácido 2-benciloxi-2-n-butyl-malónico.

30. Punto de ebullición 150 - 152° a 0.01 mm.-
de Hg.



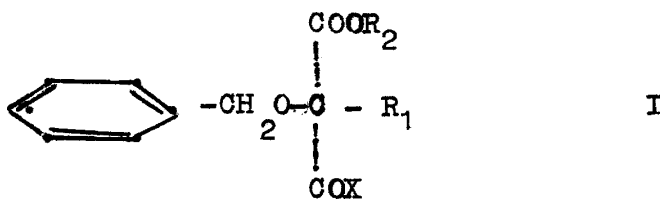
$n_D^{20} = 1.4930.$

277222

N O T A

- 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 este invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Suiza, nº 5497/61 con fecha 10 de mayo de 1961, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la producción de nuevos derivados del ácido malónico", caracterizándose por lo siguiente:

- 1ª.- Procedimiento para la producción de nuevos derivados del ácido malónico de la fórmula general



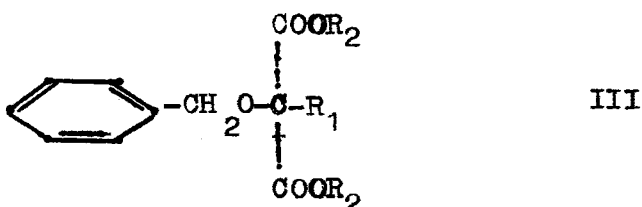
- en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono inclusive, R_2 significa un radical alquilo

277222



que contiene de 1 a 5 átomos de carbono inclusive y X significa un radical hidroxilo o un átomo de cloro, bromo o iodo, caracterizado por que un compuesto de fórmula general III,

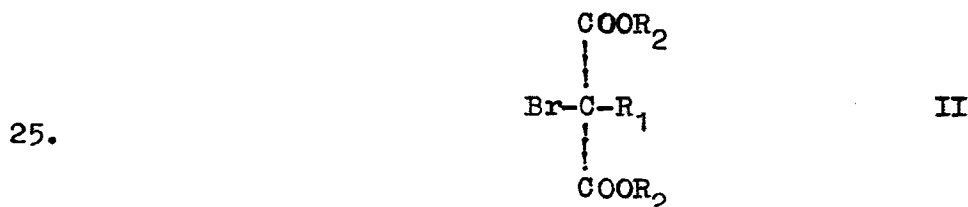
5.



10. en la que R₁ y R₂ tienen los significados anteriormente señalados, es saponificado con una cantidad de una solución alcohólica de un hidróxido metálico alcalino, calculada para saponificar solamente uno de los radicales R₂, para formar el éster (C₁-C₅) monoalquílico del ácido 2-benciloxi-

15. -malónico y, cuando se precisa el haluro de ácido, se efectúa la conversión por un método conocido para convertir un ácido carboxílico en el correspondiente haluro de ácido.

20. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, en el que el compuesto III se produce condensando un compuesto de la fórmula general II



25.

en la que R₁ y R₂ tienen los significados señalados en la reivindicación 1ª, con un beclato metálico alcalino.



3ª.- "Procedimiento para la producción de nuevos derivados del ácido malónico", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

10 MAY. 1962

SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET