

335390

19



PATENTE DE INVENCION

Case 6074/I. 37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de
derivados del ácido malónico"

=.=.=.=.=.=.=

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

=.=.=.=.=.=.=

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos orgánicos y con procedimientos para su producción.

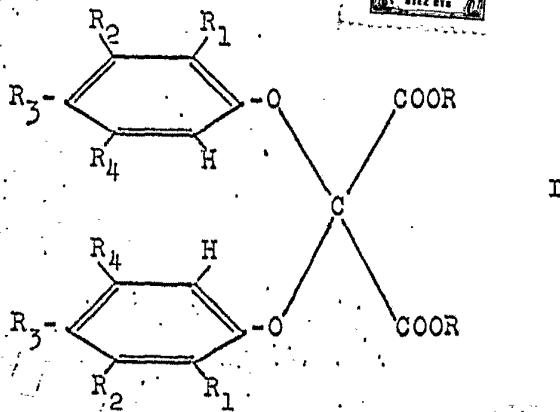
La presente invención proporciona compuestos
5. de fórmula general I,

335390

- 2 -



6074/I



en la que R significa un radical

alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

o

5

- 1) R_3 significa el radical trifluorometilo, un radical acilamido que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical bencilo, benzoilo o fenilo, y cada uno de

R_1 , R_2 y R_4 significa un átomo de hidrógeno,

10

o

- 2) uno o dos de los sustituyentes

R_1 a R_4 significan átomos de cloro, flúor o bromo, y cada uno de los demás sustituyentes

15

R_1 a R_4 significa un átomo de hidrógeno,

o

- 3) R_3 significa un átomo de cloro, bromo o flúor, y R_1 significa el radical nitro o un radical

alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y cada uno de los sustituyentes

20

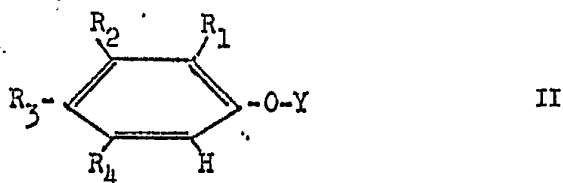
R_2 y R_4 significa un átomo de hidrógeno.

335390³ - 9 E



6074/I

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula general I, caracterizado porque se hacen reaccionar por lo menos 2 moléculas-gramo de un compuesto de fórmula general II,



5 en la que R_1 a R_4 tienen los significados arriba indicados, e Y significa un metal alcalino, con 1 molécula-gramo de un compuesto de fórmula general III,



en la que R tiene el significado arriba indicado, y Hal significa un átomo de cloro o bromo, 10 en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

Los compuestos de sodio o de potasio se usan preferentemente como compuestos de metal alcalino de la fórmula general II de acuerdo con el procedimiento del 15 invento.

La reacción de un compuesto de fórmula general III con un compuesto de fórmula general II se efectúa preferentemente en acetamida dimetílica, acetamida dietílica, formamida dimetílica o urea tetrametílica, a una temperatura 20 entre la temperatura ambiente y 80°C.

335390



- 4 -

6074/I

Los compuestos de fórmula general I obtenidos de acuerdo con el procedimiento arriba indicado pueden, seguidamente seguirse elaborando en forma de por sí conocida, pueden aislarse, por ejemplo mediante concentración de las soluciones por evaporación, y purificarse, por ejemplo, mediante recristalización.

Los compuestos de la fórmula general II usados de acuerdo con el invento son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida mediante reacción del fenol correspondiente con un hidruro o amida de metal alcalino.

Los compuestos I son compuestos cristalinos o aceitosos a la temperatura ambiente. Se caracterizan por valiosas propiedades farmacodinámicas; exhiben particularmente un fuerte efecto de reducción del nivel de colessterina en la sangre y de reducción del nivel de grasa en la sangre.

La dosificación diaria depende del compuesto que se ha de aplicar. Se obtienen buenos resultados con una dosificación diaria de 1 a 2 g, la que se aplica preferentemente oralmente en varias dosis de 250 a 1000 mg oada una.

De los compuestos de fórmula general I aquellos en los que o

1) R_3 significa cloro, bromo, el radical trifluorometilo o fenilo, o

335390

- 5 -



6074/I

- 2) R_2 significa cloro, bromo o el radical trifluorometilo, o
- 3) R_2, R_3 significan cloro o bromo, o
- 4) R_2, R_4 significan cloro o bromo,
- 5 significando los demás substituyentes en cada caso hidrógeno, exhiben la actividad farmacodinámica más fuerte.

Los compuestos I pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicación oral. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

15 para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

20

335390

- 6 -



6074/I

Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba indicados puede usarse, por ejemplo, para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:

- 5 1 - 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto),
3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0.25 - 1 % de estearato magnésico, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

- 10 La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

- 15 En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.

335390 - 7 -



6074/I

EJEMPLO 1: Ester dietílico del ácido bis-(4-difenililoxi)-malónico.

Se suspenden 24.5 g de hidruro sódico (obtenidos de 43.3 g de una suspensión de hidruro sódico al 56.7 % en aceite mineral, lavándose el aceite mineral con éter de petróleo de bajo punto de ebullición) en 1500 cc de acetamida dimetánica. Se enfría la suspensión resultante a 0° y se añaden 187.2 g (1.1 moléculas-gramo) de fenol p-fenílico de tal modo que la temperatura no suba por encima de 10° (enfriando con una mezcla refrigerante de hielo/sal común). Después de haberse añadido todo el fenol p-fenílico, se agita la suspensión de fenolato resultante durante otra hora y se separa la mezcla refrigerante. Luego se añaden rápidamente a la suspensión 159 g (0.5 moléculas-gramo) de dietil-dibromo-malonato, dejándose subir la temperatura hasta aproximadamente 32°. Seguidamente se agita durante 88 horas. Después de haberse finalizado la agitación, se evaporan 3/4 del disolvente en un vacío y se añaden 1500 cc de acetato etílico al residuo. Después de lavar 2 veces, cada vez con 1500 cc de agua y 750 cc de solución acuosa de hidróxido sódico 2 N, se separa la fase orgánica. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico, se filtra y finalmente se evapora hasta sequedad. Se añaden 500 cc de éter isopropílico



335390

al residuo y seguidamente se lavan los cristales resultantes con éter isopropílico frío. Los cristales lavados se secan en un vacío a 80° durante una hora. El éster dietílico del ácido bis-(4-difenililoxi)-malónico resultante tiene un P.F. de
5 107-108.5°.

EJEMPLO 2: Ester dimetílico del ácido bis-(4-clorofenoxi)-malónico.

Se suspenden 34.5 g de hidruro sódico (obtenidos de 61 g de una suspensión de hidruro sódico al 56.7 % en
10 aceite mineral, lavándose el aceite mineral con éter de petróleo de bajo punto de ebullición) en 1000 cc de acetamida dimetílica. Se enfría la suspensión resultante a 0° y se añaden a la misma 200 g de p-cloro-fenol de tal modo que la temperatura no suba por encima de 10° (enfriando con una
15 mezcla refrigerante de hielo/sal común). Después de haberse añadido todo el p-cloro-fenol, se agita la mezcla durante otra hora y seguidamente se separa la mezcla refrigerante.
Seguidamente se añade rápidamente a la mezcla una solución de 205 g de dimetil-dibromo-malonato en 100 cc de acetamida
20 dimetílica, dejándose subir la temperatura hasta aproximadamente 32°. Seguidamente se agita durante 88 horas. Después de haber finalizado la agitación, se separan 3/4 del disolvente mediante evaporación en un vacío y se añaden

335390



1500 cc de acetato etílico al residuo. Después de lavar dos veces, cada vez con 1500 cc de agua y 750 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N, se separa la fase orgánica. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico, se filtra y finalmente se evapora hasta sequedad. El residuo contiene el éster dimetílico del ácido bis-(4-clorofenoxi)-malónico con un P.F. de 90°.

EJEMPLO 3: Ester dietílico del ácido bis-(4-bencilfenoxi)-malónico.

10 Se suspenden 24.5 g de hidruro sódico (obtenidos de 43.3 g de una suspensión de hidruro sódico al 56.7 % en aceite mineral, lavándose el aceite mineral con éter de petróleo de bajo punto de ebullición) en 1500 cc de acetamida dimetífica. Se enfría la suspensión resultante a 0° y se
15 añaden a la misma 203 g (1.1 moléculas-gramo) de fenol p-bencílico de tal modo que la temperatura no suba por encima de 10° (enfriando con una mezcla refrigerante de hielo/sal común). Después de haberse añadido todo el fenol p-bencílico, se agita la suspensión de fenolato resultante durante otra
20 hora y seguidamente se separa la mezcla refrigerante. Luego se añaden rápidamente a la suspensión 159 g (0.5 moléculas-gramo) de dietil-dibromo-malonato, dejándose subir la temperatura hasta aproximadamente 32°. Seguidamente se agita

335390

- 10 -



6074/I

5 durante 88 horas. Después de haberse finalizado la agitación, se separan $3/4$ del disolvente mediante evaporación en un vacío y se añaden 1500 cc de acetato etílico al residuo. Después de lavar 2 veces, cada vez con 1500 cc de agua y 750 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N, se separa la fase orgánica. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y seguidamente se evapora hasta sequedad, con lo cual se obtiene un residuo aceitoso. Se mezcla éste con 500 cc de éter isopropílico, con lo cual precipita el éster dietílico del ácido bis-(4-bencilfenoxi)-malónico en forma de cristales. Se enfría la mezcla a 0° , se filtra seguidamente, y se lavan los cristales resultantes primero con 100 cc de éter isopropílico y seguidamente con 500 cc de éter de petróleo de bajo punto de ebullición. Después de secar los cristales en un vacío a 80° durante una hora, el compuesto tiene un P.F. de 91-92.5°.

15

EJEMPLO 4: Ester dietílico del ácido bis-(4-clorofenoxi)-malónico.

20 Se suspenden 24.5 g de hidruro sódico (obtenidos de 43.3 g de una suspensión de hidruro sódico al 56.7 % en aceite mineral, lavándose el aceite mineral con éter de petróleo de bajo punto de ebullición) en 1500 cc de acetamida dimetánica. Se enfría la suspensión resultante a 0° y se

335390

- 11 -



6074/I

añaden a la misma 141.4 g (1.1 moléculas-gramo) de p-cloro-
fenol, de tal modo que la temperatura no suba por encima de
10° (enfriando con una mezcla refrigerante de hielo/sal
común). Después de haberse añadido todo el p-cloro-fenol, se
5 agita la mezcla resultante durante otra hora y seguidamente
se separa la mezcla refrigerante. Luego se añaden
rápidamente a la mezcla 159 g (0.5 moléculas-gramo) de
dietil-dibromo-malonato, dejándose subir la temperatura hasta
aproximadamente 32°. Seguidamente se agita durante 88 horas.
10 Después de haberse finalizado la agitación, se separan 3/4 del
disolvente mediante evaporación en un vacío y se añaden
1500 cc de acetato etílico al residuo. Después de lavar dos
veces, cada vez con 1500 cc de agua y 750 cc de una solución
acuosa de hidróxido sódico 2 N, se separa la fase orgánica.
15 Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico, se filtra y
seguidamente se evapora hasta sequedad. Después de
recristalizar el residuo de etanol al 95 %, el éster dietílico
del ácido bis-(4-clorofenoxi)-malónico puro resultante tiene
un P.F. de 48-50°.

20 EJEMPLO 5: Ester dietílico del ácido bis-(4-bromofenoxi)-
malónico.

El éster dietílico del ácido bis-(4-bromofenoxi)-
malónico con un P.F. de 73-75° se obtiene en forma análoga

335390¹²



6074/I

a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de p-bromo-fenol en lugar de p-cloro-fenol.

EJEMPLO 6: Ester dietílico del ácido bis-(4-fluorofenoxi)-malónico.

5 El éster dietílico del ácido bis-(4-fluorofenoxi)-malónico con un P.F. de 50.5-51.5° se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de p-fluoro-fenol en lugar de p-cloro-fenol.

EJEMPLO 7: Ester dietílico del ácido bis-(4-benzoilfenoxi)-malónico.

10 El éster dietílico del ácido bis-(4-benzoilfenoxi)-malónico se obtiene en forma de un aceite, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de p-hidroxibenzofenona en lugar de p-cloro-fenol.

EJEMPLO 8: Ester dietílico del ácido bis-(3,4-diclorofenoxi)-malónico.

15 El éster dietílico del ácido bis-(3,4-diclorofenoxi)-malónico con un P.F. de 95-96°, se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de 3,4-dicloro-fenol en lugar de p-cloro-fenol.

20



335390

EJEMPLO 9: Ester dietílico del ácido bis-(2-clorofenoxi)-malónico.

5 El éster dietílico del ácido bis-(2-clorofenoxi)-malónico con un P.F. de 111°, se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de o-cloro-fenol en lugar de p-cloro-fenol.

EJEMPLO 10: Ester dietílico del ácido bis-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-malónico.

10 El éster dietílico del ácido bis-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-malónico con un P.F. de 60-62°, se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de 4-cloro-2-nitro-fenol en lugar de p-cloro-fenol.

EJEMPLO 11: Ester dietílico del ácido bis-(2,5-diclorofenoxi)-malónico.

15 El éster dietílico del ácido bis-(2,5-diclorofenoxi)-malónico con un P.F. de 54-59°, se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de 2,5-dicloro-fenol en lugar de p-cloro-fenol.

EJEMPLO 12: Ester dietílico del ácido bis-(2,3-diclorofenoxi)-malónico.

20 El éster dietílico del ácido bis-(2,3-diclorofenoxi)-malónico con un P.F. de 115-115.5°, se obtiene en



335390

forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de 2,3-dicloro-fenol en lugar de p-cloro-fenol.

5 EJEMPLO 13: Ester dietílico del ácido bis-(3-clorofenoxi)-malónico.

El éster dietílico del ácido bis-(3-clorofenoxi)-malónico con un P.E. de 120°/0.015 mm de Hg, se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de m-cloro-fenol en lugar de p-cloro-fenol.

10 EJEMPLO 14: Ester dietílico del ácido bis-(4-cloro-2-metilfenoxi)-malónico.

El éster dietílico del ácido bis-(4-cloro-2-metilfenoxi)-malónico con un P.F. de 75-77°, se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de 4-cloro-2-metil-fenol en lugar de p-cloro-fenol.

15 EJEMPLO 15: Ester dietílico del ácido bis-(2,4-diclorofenoxi)-malónico.

20 El éster dietílico del ácido bis-(2,4-diclorofenoxi)-malónico con un P.F. de 73-74°, se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de 2,4-dicloro-fenol en lugar de p-cloro-fenol.



335390

EJEMPLO 16: Ester dietílico del ácido
bis-(3,5-diclorofenoxi)-malónico.

5 El éster dietílico del ácido bis-(3,5-dicloro-
fenoxi)-malónico con un P.F. de 62-63°, se obtiene en forma
análoga a la descrita en el Ejemplo 4, usando una cantidad
equivalente de 3,5-dicloro-fenol en lugar de p-cloro-fenol.

EJEMPLO 17: Ester dietílico del ácido
bis-(4-trifluorometilfenoxi)-malónico.

10 Se suspenden 3.8 g de hidruro sódico (obtenidos
de 6.7 g de una suspensión de hidruro sódico al 56.7 % en
aceite mineral, lavándose el aceite mineral con éter de
petróleo de bajo punto de ebullición) en 100 cc de acetamida
dimetílica. Se enfría la suspensión resultante a 0° y se añade
a la misma una solución de 25.5 g de p-trifluorometil-fenol en
15 25 cc de acetamida dimetílica de tal modo que la temperatura
no suba por encima de 10° (enfriando con una mezcla
refrigerante de hielo/sal común). Después de haberse añadido
todo el p-trifluorometil-fenol, se agita la mezcla durante
otra hora y seguidamente se separa la mezcla refrigerante.
20 Luego se añaden rápidamente a la mezcla 23.8 g de dietil-
dibromo-malonato, dejándose subir la temperatura hasta
aproximadamente 32°. Seguidamente se agita durante 88 horas.
Después de haberse finalizado la agitación, se separan 3/4



335390

del disolvente mediante evaporación en un vacío y se añaden 1500 cc de acetato etílico al residuo. Después de lavar dos veces, cada vez con 1500 cc de agua y 750 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N, se separa la fase orgánica.

5 Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo contiene éster dietílico del ácido bis-(4-trifluorometilfenoxi)-malónico con un P.F. entre 53.5 y 54.5°. P.E. 134-136°/0.05 mm de Hg.

EJEMPLO 18: Ester dietílico del ácido

10 bis-(4-acetamidofenoxi)-malónico.

Se suspenden 24.5 g de hidruro sódico (obtenidos de 43.3 g de una suspensión de hidruro sódico al 56.7 % en aceite mineral, lavándose el aceite mineral con éter de petróleo de bajo punto de ebullición) en 1500 cc de acetamida
15 dimetílica. Se enfría la suspensión resultante a 0° y se añaden 166.1 g (1.1 moléculas-gramo) de p-acetamido-fenol, de tal modo que la temperatura no suba por encima de 10° (enfriando con una mezcla refrigerante de hielo/sal común). Después de haberse añadido todo el p-acetamido-fenol, se agita
20 la suspensión de fenolato resultante durante otra hora y seguidamente se separa la mezcla refrigerante. Luego se añaden rápidamente a la suspensión 159 g (0.5 moléculas-gramo) de dietil-dibromo-malonato, dejándose subir la temperatura hasta

9 ENE 1967



335390

aproximadamente 32°. Seguidamente se agita durante 88 horas.

Después de haberse finalizado la agitación, se separan 3/4 del disolvente mediante evaporación en un vacío y se añaden 1500 cc de acetato etílico al residuo. Después de lavar dos

5 veces, cada vez con 1500 cc de agua y 750 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N, se separa la fase orgánica. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico, se separa por filtración y luego se evapora hasta sequedad. Se añaden

10 80 cc de etanol al residuo aceitoso, y seguidamente se recristalizan los cristales resultantes de etanol absoluto.

El éster dietílico del ácido bis-(4-acetamidofenoxi)-malónico resultante tiene un P.F. entre 171.5 y 173.5°.

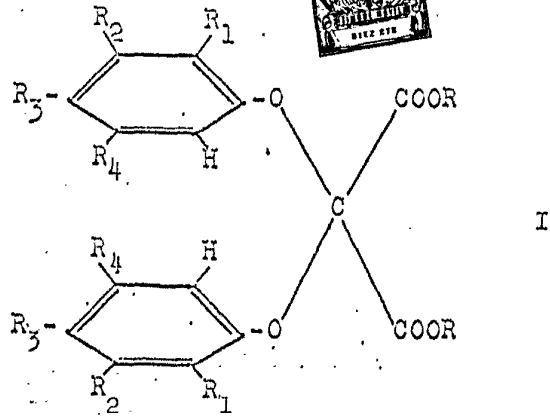


N O T A

335390

- 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 una solicitud de patente presentada en Norteamérica con los números
5. 519.459 de 10 de Enero de 1966, 529.934 de 25 de
10. Febrero de 1966, y 569.578 de 2 de Agosto de 1966, acogiendo 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
15. por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL ACIDO MALONICO", caracterizándose por lo siguiente:
20. 1.- Procedimiento para la producción de derivados del ácido malónico de fórmula general I,

335390



en la que R_1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

o

- 1) R_3 significa el radical trifluorometilo, un radical acilamido que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical bencilo, benzoilo o fenilo, y cada una de

5

R_1, R_2 y R_4 significa un átomo de hidrógeno,

10

o

- 2) uno o dos de los substituyentes

R_1 a R_4 significan átomos de cloro, flúor o bromo,

15

y cada uno de los demás substituyentes

R_1 a R_4 significa un átomo de hidrógeno,

o

- 3) R_3 significa un átomo de cloro, bromo o flúor, y

R_1 significa el radical nitro o un radical

20

alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y cada uno de los substituyentes

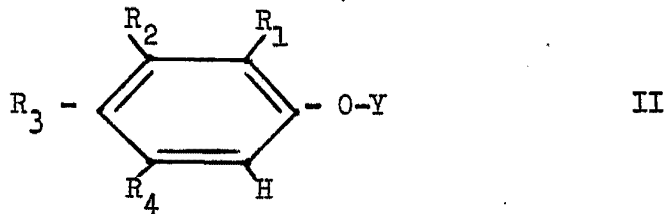
R_2 y R_4 significa un átomo de hidrógeno,

335390



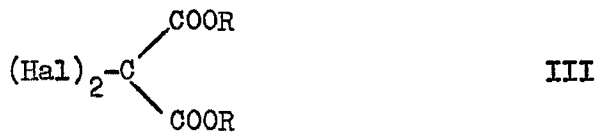
caracterizado porque se hacen reaccionar por lo menos dos moléculas-gramo de un compuesto de fórmula general II,

5.



10. en la que R₁ a R₄ tienen los significados arriba indicados, e Y significa un metal alcalino, con una molécula-gramo de un compuesto de fórmula general III,

15.



en la que R tiene el significado arriba indicado, y Hal significa un átomo de cloro o bromo, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque se efectúa la reacción a una temperatura entre la temperatura ambiente y 80°C.

25.

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

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

Madrid, 9 ENE. 1967

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODELA
p. p. Firmado: J. Fernández Ruiz