

335391



PATENTE DE INVENCION

Case 6074/II. 37/KU/MK.

335391

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la producción de  
derivados del ácido malónico"

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

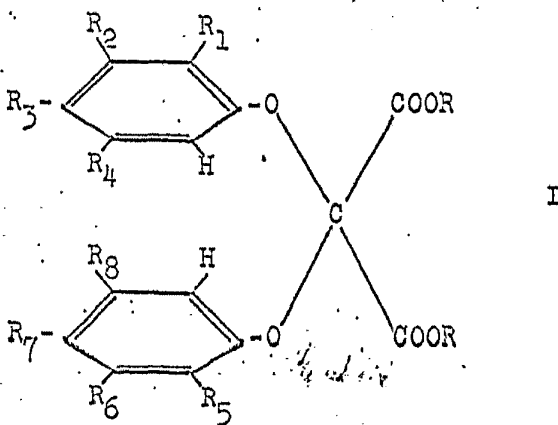
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

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

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

La presente invención proporciona compuestos de fórmula general I,

335391



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

10

- $R_7$  significa un átomo de hidrógeno, 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



335391

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> significa un átomo de hidrógeno,

o

2) uno o dos de los sustituyentes

5

R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> significan átomos de cloro, flúor o bromo, y o

R<sub>7</sub> significa un átomo de hidrógeno, el radical trifluorometilo, un radical acilamido que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical fenilo, bencilo o benzoilo, o uno o dos de los sustituyentes

10

R<sub>5</sub> a R<sub>8</sub> significan átomos de cloro, bromo o flúor, y cada uno de los demás sustituyentes

R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> significa un átomo de hidrógeno,

15

o

3) R<sub>3</sub> significa un átomo de cloro, bromo o flúor, y

R<sub>1</sub> significa el radical nitro o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y o

20

R<sub>7</sub> significa un átomo de hidrógeno, el radical trifluorometilo, un radical acilamido que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical fenilo, bencilo o benzoilo,



**335391**

o uno o dos de los substituyentes

$R_5$  a  $R_8$  significan cloro, bromo o flúor, o

$R_7$  significa cloro, bromo o flúor, y

$R_5$  significa el radical nitro o un radical

5

alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de  
carbono,

y cada uno de los demás substituyentes

$R_1$  a  $R_8$  significa un átomo de hidrógeno.

La presente invención proporciona además un

10

procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula

general I arriba indicada, en la que  $R_1$  a  $R_8$  y R tienen

los significados arriba indicados,

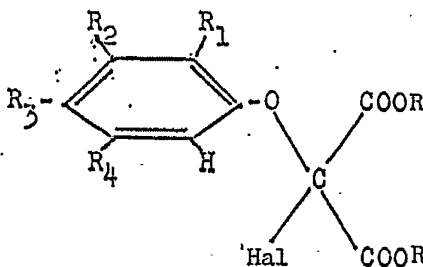




335391

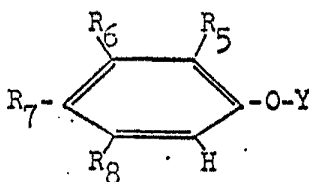
en la que R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> y R tienen los significados arriba  
indicados,

con un agente de cloración o bromación correspondiente, y se  
hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula general V,



5 en la que R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub>, Hal y R tienen los significados  
arriba indicados,

con un compuesto de fórmula general VI,



en la que R<sub>5</sub> a R<sub>8</sub> e Y tienen los significados arriba  
indicados,

10 en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones  
de la reacción.

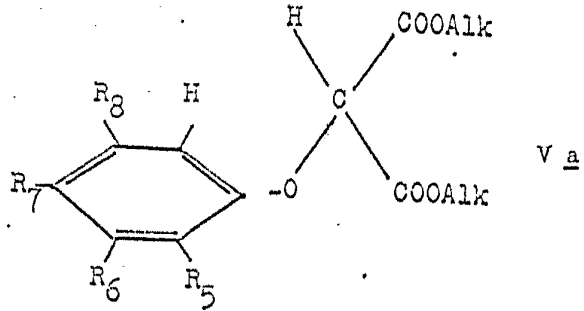
Debe notarse que la reacción arriba indicada puede  
efectuarse en órden inverso, es decir un compuesto de fórmula  
general III se hace reaccionar con un compuesto

15 de fórmula general VI,



335391

se trata el compuesto resultante de fórmula general V a,

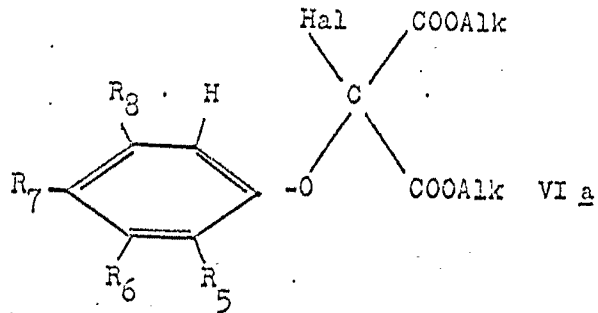


en la que R<sub>5</sub> a R<sub>8</sub> y Alk tienen los significados arriba  
indicados,

con un agente de cloración o bromación correspondiente, y se  
hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula general

5

VI a,



en la que R<sub>5</sub> a R<sub>8</sub>, Hal y Alk tienen los significados  
arriba indicados,

con un compuesto de fórmula II.

335391

9



6074/II

Los compuestos de sodio o de potasio se usan preferentemente como compuestos de metal alcalino de las fórmulas generales II y VI de acuerdo con el procedimiento del invento.

Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento consiste en que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general III con un compuesto de fórmula general II, por ejemplo en acetamida dimetílica, formamida dimetílica o urea tetrametílica, primero a una temperatura entre 0 y 80°C y luego a la temperatura ambiente, y se convierte el compuesto resultante de fórmula general IV en un compuesto de fórmula general V, por ejemplo mediante reacción con bromo, N-bromosuccinimida, cloro o cloruro sulfurílico, preferentemente en diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, primero a la temperatura ambiente y seguidamente a la temperatura de ebullición de la solución. Luego se hace reaccionar el compuesto de fórmula general V con un compuesto de fórmula general VI, preferentemente en acetamida dimetílica, acetamida dietílica, formamida dimetílica o urea tetrametílica, primero a la temperatura ambiente durante 4 a 80 horas en presencia de yoduro de potasio y seguidamente a una temperatura entre 20 y 80°C.

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.

335391



6074/II

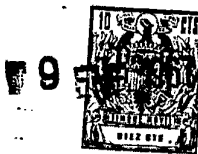
Los compuestos de las fórmulas generales II y VI  
usados de acuerdo con el invento son conocidos o pueden  
producirse en forma de por sí conocida mediante reacción del  
fenol correspondiente con un hidruro o amida de metal  
5 alcalino.

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  
10 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  
15 cada una.

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

- 1)  $R_3$  y  $R_7$  significan cloro, bromo, el radical  
trifluorometilo o fenilo, o



335391

- 2)  $R_2$  y  $R_6$  significan cloro, bromo o el radical trifluorometilo, o
  - 3)  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  y  $R_7$  significan cloro o bromo, o
  - 4)  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  y  $R_8$  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



335391

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.

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

15 corregidas.

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

a) Ester dietílico del ácido (4-clorofenoxi)-malónico.

Se suspenden 26.5 g de hidruro sódico (obtenidos de 47 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 750 cc de acetamida dimetílica. Se añade a la suspensión una solución de 129 g (1 molécula-gramo) de p-cloro-fenol en 500 cc de acetamida

25 dimetílica de tal modo que la temperatura de la mezcla permanezca entre 10 y 20°. Se agita la mezola durante otras



335391

2 horas, se añaden 195 g (1 molécula-gramo) de dietil-cloro-  
malonato y seguidamente se agita a 80° durante 5 horas y luego  
a la temperatura ambiente durante 75 horas y a continuación se  
vierte la mezcla en 2 litros de agua helada. Después de  
5 extraer con 750 cc de éter isopropílico se separa la fase  
orgánica y seguidamente se lava con una solución acuosa de  
hidróxido sódico 1 N fría. Se seca la fase orgánica sobre  
sulfato sódico anhidro, se filtra y seguidamente se evapora  
hasta sequedad. El éster dietílico del ácido (4-clorofenoxi)-  
10 malónico obtenido como residuo tiene un P.F. entre 44 y 46°  
después de recristalizar de éter de petróleo (a 60°).

b) Ester dietílico del ácido  $\alpha$ -bromo-(4-clorofenoxi)-malónico.

Se añaden 170 g (0.59 moléculas-gramo) de éster  
15 dietílico del ácido (4-clorofenoxi)-malónico a un litro de  
tetracloruro de carbono, y se añaden por gotas a la mezcla  
resultante 94.2 g (0.59 moléculas-gramo) de bromo a la  
temperatura ambiente mientras se agita. Seguidamente se agita  
a la temperatura ambiente durante 17 horas y luego se hierve  
20 en un condensador al reflujo durante 2 horas. Después de  
haberse finalizado el lavado, se lava la mezcla primero con  
500 cc de agua y seguidamente con 100 cc de una solución  
acuosa de bicarbonato sódico al 10 % fría. Se separa la



335391

fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico anhidro y seguidamente se concentra mediante evaporación. Se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual se obtiene el éster dietílico del ácido  $\alpha$ -bromo-(4-clorofenoxi)-malónico con un P.E. de 131°/0.05 mm de Hg.

c) Ester dietílico del ácido (4-difenililoxi)-  
(4-clorofenoxi)-malónico.

Se añaden 17 g (0.1 molécula-gramo) de fenol p-fenílico a 200 cc de acetamida dimetílica, y se añade la mezcla resultante por gotas a una suspensión de 2.6 g de hidruro sódico (obtenida de 4.6 g de una suspensión 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. Seguidamente se agita a la temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se añaden 36.5 g (0.1 molécula-gramo) de éster dietílico del ácido  $\alpha$ -bromo-(p-clorofenoxi)-malónico en 50 cc de acetamida dimetílica. Seguidamente se añade a la mezcla 1 g de yoduro potásico y se agita a la temperatura ambiente durante 72 horas y luego a 50° durante 30 minutos. Seguidamente se vierte la mezcla de la reacción en 1500 cc de agua helada. Se lava la mezcla de la reacción con 500 cc de éter isopropílico y se extrae el extracto de éter resultante con 100 cc de una solución acuosa



335391

de hidróxido sódico 1 N fría. Se seca la solución de éter sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra mediante evaporación, con lo cual se obtiene como residuo el éster dietílico del ácido (4-difenililoxi)-(4-clorofenoxi)-malónico con un P.F. de 79-81°.

EJEMPLO 2 : Ester dietílico del ácido (4-clorofenoxi)-(4-bromofenoxi)-malónico.

El éster dietílico del ácido (4-clorofenoxi)-(4-bromofenoxi)-malónico con un P.F. de 55-56° se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 c), usando una cantidad equivalente de p-bromo-fenol en lugar de fenol p-fenílico.

EJEMPLO 3 : Ester dietílico del ácido (4-clorofenoxi)-(4-fluorofenoxi)-malónico.

El éster dietílico del ácido (4-clorofenoxi)-(4-fluorofenoxi)-malónico con un P.E. de 160°/0.25 mm de Hg se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 c), usando una cantidad equivalente de p-fluoro-fenol en lugar de fenol p-fenílico. Después de recrystalizar de éter de petróleo el compuesto cristalino tiene un P.F. entre 40 y 41°.

± 15 - # 9 FMS  
335391

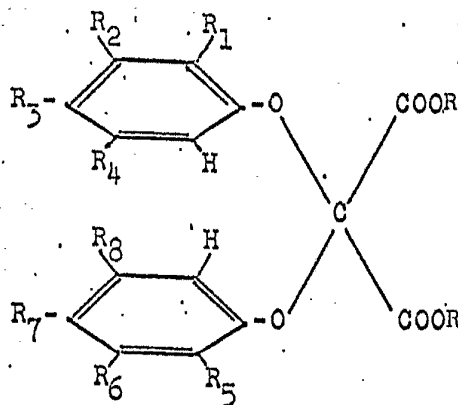


· N O T A

5. 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
10. con los números 529.934 de 25 de 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
15. que se solicita Patente de Invención 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,



335391



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

o

1) R<sub>3</sub> significa el radical trifluorometilo, un radical acilamido que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical bencilo, benzoilo o fenilo, y

R<sub>7</sub> significa un átomo de hidrógeno, 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

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> significa un átomo de hidrógeno,

o

5

10

15



335391

2) uno o dos de los substituyentes

R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> significan átomos de cloro, flúor o bromo, y o

5

R<sub>7</sub> significa un átomo de hidrógeno, el radical trifluorometilo, un radical acilamido que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical fenilo, bencilo o benzoilo, o uno o dos de los substituyentes

10

R<sub>5</sub> a R<sub>8</sub> significan átomos de cloro, bromo o flúor,

y cada uno de los demás substituyentes

R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> significa un átomo de hidrógeno, o

15

3) R<sub>3</sub> significa un átomo de cloro, bromo o flúor,

y R<sub>1</sub> significa el radical nitro o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y o

20

R<sub>7</sub> significa un átomo de hidrógeno, el radical trifluorometilo, un radical acilamido que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical fenilo, bencilo o benzoilo, o uno o dos de los substituyentes

R<sub>5</sub> a R<sub>8</sub> significan cloro, bromo o flúor, o



335391

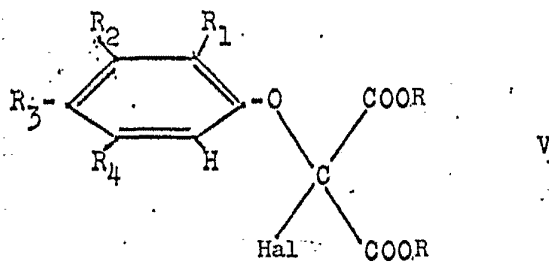
R<sub>7</sub> significa cloro, bromo o flúor, y

R<sub>5</sub> significa el radical nitro o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

5 y cada uno de los demás substituyentes

R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> significa un átomo de hidrógeno,

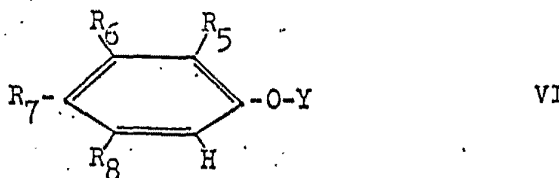
caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general V,



10 en la que R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> y R tienen los significados arriba indicados, y

Hal significa un átomo de cloro o bromo,

con un compuesto de fórmula general VI,



15 en la que R<sub>5</sub> a R<sub>8</sub> tienen los significados arriba indicados, e

Y significa un metal alcalino,

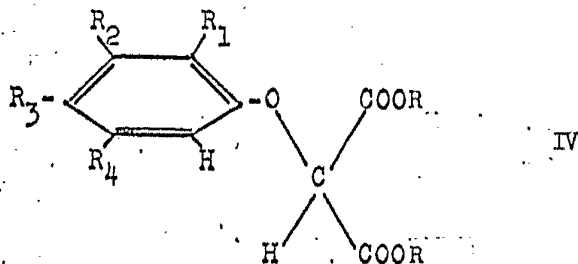


# 335391

en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque se efectúa la reacción primero a la temperatura ambiente durante 4 a 80 horas en presencia de yoduro de potasio y seguidamente a una temperatura entre 20 y 80°C.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1. y 2., caracterizado porque se producen los compuestos de fórmula general V tratando un compuesto de fórmula general IV,



en la que R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> y R tienen los significados indicados en la reivindicación 1.,

con un agente de cloración o bromación correspondiente.

4. Procedimiento según la reivindicación 3., caracterizado porque se efectúa la reacción en solución, primero a la temperatura ambiente y seguidamente a la temperatura de ebullición de la solución.

- 20 -  
335391



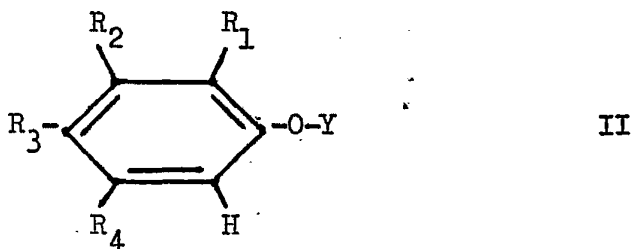
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3. y 4., caracterizado porque se producen los compuestos de fórmula general IV haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general III,

5.



en la que Hal y R tienen los significados indicados en la reivindicación 1., con un compuesto de fórmula general II,

10.



15.

en la que R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1., en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

20.

6. Procedimiento según la reivindicación 5., caracterizado porque se efectúa la reacción primero a una temperatura entre 0 y 80°C y luego a la temperatura ambiente.

25.

7. "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 1957

SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ACOSO Y MODEI  
p. p. Firmado: F. Fernández Ruiz