

335392

53

PATENTE DE INVENCION

Case 6074/III. 37/KU/MK.

C07C 69/38; C07C 65/14; A61K 27/00



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de
derivados del ácido malónico"

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

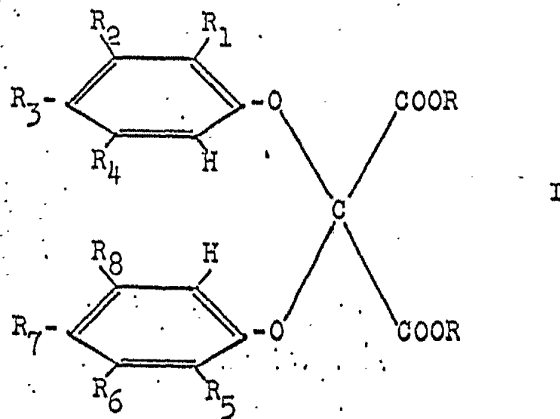
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

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

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,

335392



en la que R significa un radical

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

o

5 1) R₃ significa el radical trifluorometilo, un radical acilamido que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical bencilo, benzoilo o fenilo, y

10 R₇ 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



335392

R_1, R_2, R_4, R_5, R_6 y R_8 significa un átomo de hidrógeno,

o

2) uno o dos de los substituyentes

5

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

R_7 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,

10

o uno o dos de los substituyentes

R_5 a R_8 significan átomos de cloro, bromo o flúor, y cada uno de los demás substituyentes

R_1 a R_8 significa un átomo de hidrógeno,

15

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 o

20

R_7 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,



335392

o uno o dos de los sustituyentes

R₅ a R₈ significan cloro, bromo o flúor, o

R₇ significa cloro, bromo o flúor, y

R₅ significa el radical nitro o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

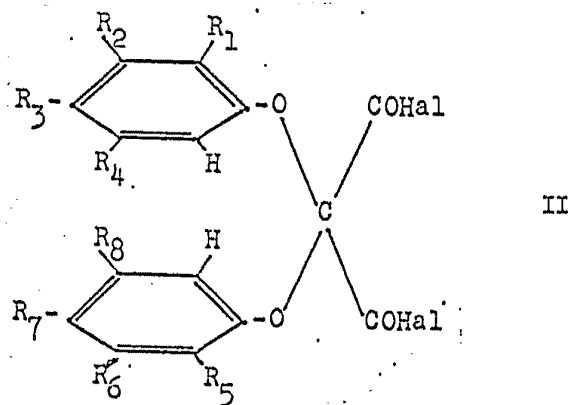
y cada uno de los demás sustituyentes

R₁ a R₈ significa un átomo de hidrógeno.

5

La presente invención proporciona además un

10 procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula general I, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



en la que R₁ a R₈ tienen los significados arriba indicados,

y Hal significa un átomo de cloro o bromo,

15

335392

5 -



6074/III

con un compuesto de fórmula general III,



en la que R tiene el significado arriba indicado, y

X significa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino,

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

La reacción de un compuesto de fórmula general II con un compuesto de fórmula general III

se efectúa preferentemente en éter dietílico a una
10 temperatura entre -10 y $+5^{\circ}\text{C}$. También es posible usar una temperatura más elevada, pero en este caso debe efectuarse un enfriamiento considerable debido al fuerte calor que se desarrolla durante la reacción. Cuando se usa para esta
15 reacción un compuesto de fórmula general III, en la que X significa un átomo de hidrógeno, es ventajoso ligar el haluro de hidrógeno que resulta durante la reacción, con un agente básico orgánico o inorgánico adecuado, por ejemplo un metal alcalino, preferentemente carbonato de potasio o de sodio, o piridina.

335392

- 6 -

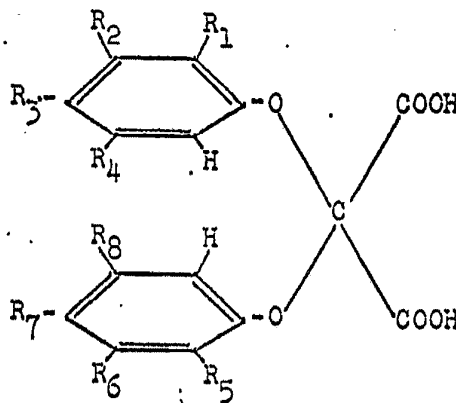


6074/III

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 fórmula general II son nuevos y su producción también forma parte de la presente invención.

Los compuestos de fórmula general II pueden obtenerse tratando un compuesto de fórmula general Ia,



Ia

en la que R₁ a R₈ tienen los significados arriba indicados,

con un agente de cloración o bromación adecuado, por ejemplo cloruro tionílico, bromuro tionílico o tricloruro de fósforo, a 20 a 50°C, preferentemente a 30 a 50°C, en un disolvente

335392



6074 /III

orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano. Se facilita la reacción mediante la adición de una amida de ácido N-dialquilo substituida, por ejemplo formamida dimetíllica.

5 Los compuestos de fórmula general I a son nuevos y el procedimiento para su producción es descrito y reivindicado en nuestra Solicitud de Patente en España No.

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 cada una.

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

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



335392

- 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.

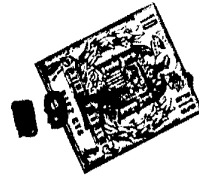
Los compuestos I pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicación oral. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean inertes y fisiológicamente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

335392



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 : Acido bis-(4-clorofenoxi)-malónico.

Se disuelven 16.1 g (0.05 moléculas-gramo) de hidróxido de bario en una mezcla de 250 cc de metanol y 20 cc de agua mientras se calienta hasta 30° (en un baño de maría).

- 20 Se añade a la solución prácticamente clara una solución de 20.65 g (0.05 moléculas-gramo) de éster dietílico del ácido bis-(4-clorofenoxi)-malónico en 50 cc de metanol, con lo cual se forma inmediatamente una suspensión espesa blanca. Se mantiene la suspensión en un baño de maría durante 15 minutos,
- 25 se separa la sal de bario resultante por filtración y se seca en un alto vacío durante 17 horas. Se suspenden 4.92 g (0.01 moléculas-gramo) de la sal de bario secada en 50 cc de



335392

metanol y se añade a la suspensión resultante una solución de
1.025 g de ácido sulfúrico concentrado en 10 cc de agua. Se
sacude la mezcla resultante durante media hora, seguidamente
se separa el material no disuelto por filtración y se evapora
5 el filtrado en un alto vacío a la temperatura ambiente. Se
disuelve el aceite resultante en 50 cc de éter dietílico, se
seca la solución sobre sulfato magnésico y seguidamente se
concentra mediante evaporación a presión reducida. Se
recristaliza el aceite resultante de acetato etílico/
10 ciclohexano (1:1). Después de recristalizar el material
cristalizado una vez más de acetato etílico/ciclohexano (1:1)
se obtiene el ácido bis-(4-clorofenoxi)-malónico con un
P.F. de 159-160° (descomp.).

EJEMPLO 2: Acido bis-(4-clorofenoxi)-malónico.

15 Se destila a presión atmosférica una mezcla de
200 g de éster dietílico del ácido bis-(4-clorofenoxi)-
malónico, 500 cc de agua y 40 g de hidróxido sódico; al
comienzo de la destilación la temperatura del contenido del
matraz es de 103°, y en la cabeza de la columna 100°. Después
20 de 40 minutos se han condensado 140 cc de la mezcla de
destilación, y la temperatura del contenido del matraz es de
97°, y en la cabeza de la columna 93°. Se sigue destilando
hasta que la temperatura en la cabeza de la columna ha subido



335392

nuevamente a 100°. Se deja reposar el residuo presente en el
matraz (sal sódica) durante 17 horas, seguidamente se calienta
a 50° hasta que se obtiene un líquido homogéneo, y se añaden
al mismo 100 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se añade un
5 litro de cloroformo a la mezcla resultante (pH 1) y se
calienta la mezcla conteniendo cloroformo hasta ebullición en
un condensador al reflujo. Después de haber finalizado el
calentamiento se separa la fase acuosa superior de la fase
aceitosa en el fondo del matraz. Se destila la fase aceitosa
10 a presión atmosférica hasta que se forma un material sólido en
el refrigerador. Se enfría el residuo sólido del matraz a 0°,
se filtra y se lava el residuo del filtro primero con
cloroformo frío y seguidamente con éter de petróleo frío.
El ácido bis-(4-clorofenoxi)-malónico resultante tiene un
15 P.F. entre 153 y 156°. El ácido obtenido adicionalmente del
licor madre tiene un P.F. de 154-157°..



335392

EJEMPLO 3 : Ester diisopropílico del ácido
bis-(4-clorofenoxi)-malónico.

a) Cloruro del ácido bis-(4-clorofenoxi)-malónico.

Se añaden 65 cc de cloruro tionílico y 2 cc de
5 formamida dimetílica a una solución de 106 g de ácido
bis-(p-clorofenoxi)-malónico en 250 cc de éter dietílico seco
y se calienta la mezcla resultante en un condensador al
reflujo durante 4 horas. Seguidamente se separa el disolvente
y un exceso de cloruro tionílico a 40° y a presión reducida.
10 Se añaden 100 cc de tetracloruro de carbono seco al residuo,
se filtra la solución resultante y se concentra mediante
evaporación a 40° y a presión reducida. El aceite viscoso
presente en el residuo cristaliza lentamente al reposar a la
temperatura ambiente. Se lavan los cristales brutos con
15 pentano seco frío y se secan a 20°/0.1 mm de Hg durante
17 horas. El cloruro del ácido bis-(4-clorofenoxi)-malónico
puro resultante tiene un P.F. entre 63 y 66°.
P.E. 154°/0.15 mm de Hg.

b) Ester diisopropílico del ácido bis-(4-clorofenoxi)-
20 malónico.

Se añaden 10 cc de isopropanol y 2 g de piridina
con agitación a una solución de 3.94 g de cloruro del ácido
bis-(4-clorofenoxi)-malónico en 10 cc de éter dietílico,

335392



mientras se mantiene la temperatura interna de la mezcla de la
reacción a 0-5° con un baño de refrigeración. Después de
haberse finalizado la adición, se separa el baño de
refrigeración y se deja subir la temperatura de la mezcla
5 hasta 20°. Se filtra la mezcla de la reacción con el fin de
separar el clorhidrato de piridina que se forma y se concentra
el filtrado mediante evaporación. Se disuelve el residuo
sólido en 50 cc de éter dietílico y se sacude la solución
primero con 60 cc de agua helada y luego con 20 cc de una
10 solución acuosa de hidróxido sódico 2 N. Se separa la fase
orgánica, se lava 2 veces, cada vez con 100 cc de agua, se
filtra y se evapora hasta sequedad. Después de recristalizar
de isopropanol el éster diisopropílico del ácido
bis-(4-clorofenoxi)-malónico presente en el residuo
15 tiene un P.F. de 115°.

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

Se añade lentamente con agitación una solución de
25 g de cloruro del ácido bis-(4-clorofenoxi)-malónico en
20 60 cc de éter dietílico a 109 cc de una solución de butilato
terc. de potasio en alcohol butílico terc. (1 cc de solución
contiene 131 mg de butilato terc. de potasio) que se enfría
hasta aproximadamente 20°, mientras se mantiene la temperatura



335392

de la mezcla de la reacción a aproximadamente 20° mediante
enfriamiento externo. Después de haberse finalizado la
adición, se agita la mezcla durante otros 10 minutos y luego
se evapora hasta sequedad. Se añaden 200 cc de éter dietílico
5 y 100 cc de agua helada al residuo resultante y se separa la
fase orgánica. Seguidamente se lava la fase orgánica 2 veces,
cada vez con 100 cc de agua, y luego se seca sobre sulfato
magnésico. Después de evaporar el éter y de recrystalizar el
residuo de acetato etílico/éter de petróleo de bajo punto de
10 ebullición (1:2) el éster dibutílico terc. del ácido
bis-(4-clorofenoxi)-malónico resultante tiene un P.F. de 145°.

335392⁹ ENE

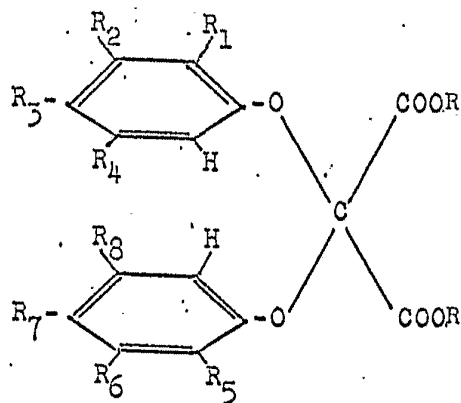


N O T A

- 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 el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el número 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 por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL ACIDO MALONICO", caracterizándose por lo siguiente:

- 1.- Procedimiento para la producción de derivados del ácido malónico de fórmula general I,

335392



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

o

1) R₃ significa el radical trifluorometilo, un radical acilamido que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical bencilo, benzoilo o fenilo, y

R₇ 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

R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ y R₈ significa un átomo de hidrógeno,

o

5

10

15



335392

2) uno o dos de los substituyentes

R₁ a R₄ significan átomos de cloro, flúor o bromo, y o

R₇ 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

5

R₅ a R₈ significan átomos de cloro, bromo o flúor,

10

y cada uno de los demás substituyentes

R₁ a R₈ significa un átomo de hidrógeno, o

3) R₃ significa un átomo de cloro, bromo o flúor,

15

y R₁ significa el radical nitro o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y o

R₇ 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

20

R₅ a R₈ significan cloro, bromo o flúor, o



335392

R₇ significa cloro, bromo o flúor, y

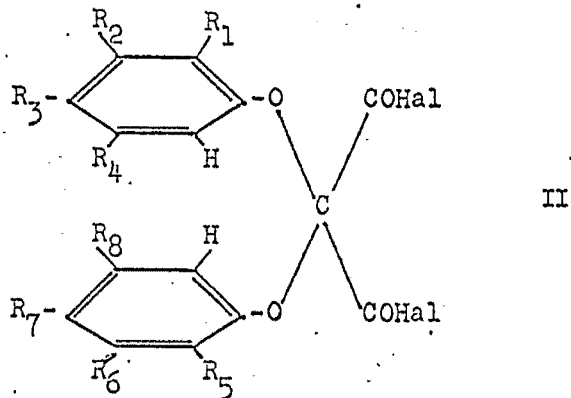
R₅ significa el radical nitro o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

5

y cada uno de los demás substituyentes

R₁ a R₈ significa un átomo de hidrógeno,

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



en la que R₁ a R₈ tienen los significados arriba indicados,

10

y Hal significa un átomo de cloro o bromo,

con un compuesto de fórmula general III,



en la que R tiene el significado arriba indicado, y

X significa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino,



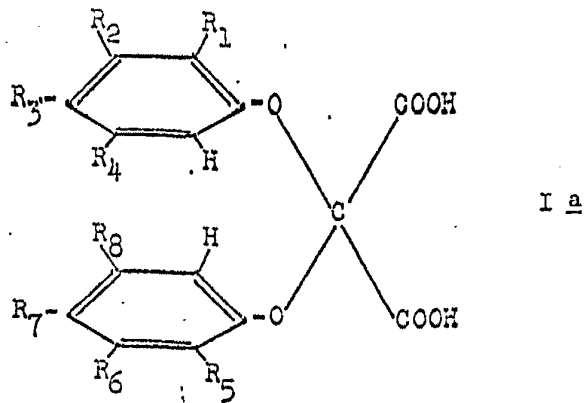
335392

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 a una temperatura entre -10 y +5°C.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1. y 2., caracterizado porque cuando X significa un átomo de hidrógeno en el compuesto de fórmula III, se efectúa la reacción en presencia de un agente ligador de ácidos.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1. y 3., caracterizado porque se producen los compuestos de fórmula general II tratando un compuesto de fórmula general I a;



15 en la que R₁ a R₈ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.,



- 20 -

335392

con un agente de cloración o bromación a 20 a 50°C en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

- 5.- "Procedimiento para la producción de derivados del ácido malónico", tal y como queda sustancialmente 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 MODEY
F. Hernández Rula