



PATENTE DE INVENCION

341416

=====
Case 6088

37/KU/MK

Memoria Descriptiva

sobre:

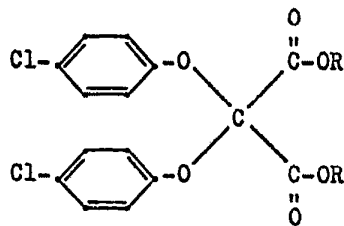
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO
BIS-(p-CLOROFENOXI)-MALONICO".

Solicitante:

SANDOZ, A.G., entidad suiza,
residente en : BASILEA, Suiza.

La presente invención se relaciona con
un procedimiento para obtener derivados del ácido
bis-(p-clorofenoxi)-malónico de fórmula general I:

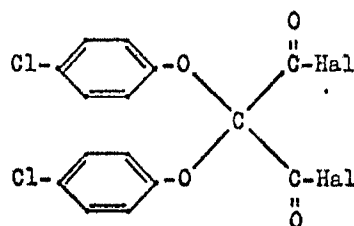
- 2 -
341416



I

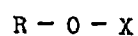
5 en la que R significa un radical 1-alquil-piperidilo-3 o 1-alquil-piperidilo-4, en el que alquilo significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical de fórmula general $-(CH_2)_n-R'$, en la que R' significa un radical pirrolidino, piperidino o morfolino o un radical dialquilamino, en el que los radicales alquilo no son necesariamente similares y contienen 1 a 4 átomos de carbono, y n significa 2 o 3, y sus sales de adición de ácido.

10 La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



II

15 en la que Hal significa cloro o bromo, con un compuesto de fórmula general IV,



IV

341416



en la que R tiene el significado arriba indicado, y

X significa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino, y cuando se desea una sal de adición de ácido, se salifica.

De acuerdo con un método preferido para efectuar el procedimiento del invento, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II con un compuesto de fórmula general IV a una temperatura entre 20° y -10°C, preferentemente entre 5° y -10°C, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, tolueno o xileno. La reacción también puede efectuarse a una temperatura más elevada, pero en este caso debe enfriarse fuertemente debido a una fuerte evolución de calor que se produce durante la reacción. Cuando se usa para esta reacción un compuesto de fórmula general IV, en la que X significa un átomo de hidrógeno, es recomendable ligar el haluro de hidrógeno que resulta durante la reacción con un agente básico adecuado, por ejemplo un agente básico inorgánico tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio o de sodio, o un agente básico orgánico, por ejemplo piridina. Sin embargo, puede usarse un exceso de un alcohol de fórmula general IV en lugar de un agente básico y/o en lugar de un disolvente.

Los compuestos de fórmula general I obtenidos mediante el procedimiento arriba indicado pueden seguidamente aislarse en forma de por sí conocida, por ejemplo añadiendo la mezcla de la reacción a una solución helada de un hidróxido de metal alcalino y concentrando seguidamente la fase orgánica mediante evaporación, o concentrando la mezcla de la reacción mediante evaporación, añadiendo el residuo a agua helada, extrayendo a continuación con un disolvente orgánico adecuado



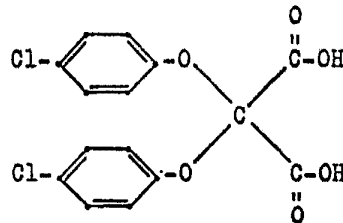
341416

que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, y concentrando la solución mediante evaporación y/o formación de sales.

Los compuestos resultantes o sus sales pueden luego ser purificados en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante recristalización. En

5 caso de obtenerse sales, pueden liberarse los compuestos básicos de estas sales en forma de por sí conocida y luego pueden opcionalmente convertirse los compuestos resultantes de fórmula general I en otras sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

10 Los compuestos de fórmula general II usados como materiales iniciales pueden obtenerse tratando ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico de fórmula III



III

en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y en el que el ácido de fórmula III sea soluble, por ejemplo

15 tetrahidrofurano, dioxano o preferentemente éter dietílico, con un agente de cloración o bromación adecuado, por ejemplo cloruro

tiónílico, bromuro tiónílico o un haluro de fósforo, por ejemplo

tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo u oxiclорuro de fósforo.

Puede usarse un exceso del agente de cloración o bromación en lugar de
20 un disolvente.

Se facilita la reacción de halogenación mediante la adición de una amida de ácido N-dialquíl substituida, por ejemplo formamida dimetílica. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura



341416

entre 0° y 50°C. Sin embargo, es posible. efectuar la reacción sin disolvente y/o a la temperatura ambiente, pero en este caso puede obtenerse un rendimiento más bajo de compuestos de fórmula general II.

El ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico de fórmula III puede obtenerse haciendo reaccionar un fenolato de metal p-cloro-alcalino (obtenido mediante tratamiento de p-cloro-fenol con un hidruro de metal alcalino), preferentemente, sin embargo, fenolato p-cloro-sódico, con un éster dialquílico del ácido dibromo-malónico o éster dialquílico del ácido dicloro-malónico, en los que el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en una proporción molar de por lo menos 2 : 1, y saponificando el éster dialquílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico resultante, en el que el radical alquilo tiene el significado arriba indicado. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo acetamida dimetílica, acetamida dietílica o formamida dimetílica, a una temperatura entre 20° y 80°C. La saponificación se efectúa preferentemente haciendo reaccionar el éster dialquílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico resultante con hidróxido de bario en una mezcla de agua y un disolvente orgánico mezclable con agua, por ejemplo un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, o un éter cíclico, por ejemplo dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura de a lo más 35°C, preferentemente, sin embargo, a 20-30°C. Seguidamente se convierte la sal de bario resultante en el ácido libre mediante tratamiento con un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido sulfúrico, a la temperatura ambiente, preferentemente en una mezcla de disolventes que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo una mezcla de un alcohol inferior, por ejemplo etanol, con agua.



341416

La mayoría de los compuestos de fórmula general IV usados como materiales iniciales son alcoholes o compuestos de metal alcalino conocidos y en todo caso pueden producirse en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula general I son bases cristalinas o
5 aceitosas a la temperatura ambiente; mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados pueden convertirse en sus sales de adición de ácido cristalinas. Los siguientes son ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, tartárico, benzoico,
10 acético, metanosulfónico, bencenosulfónico y toluenosulfónico.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales poseen valiosas propiedades farmacodinámicas. Reducen considerablemente el contenido de colessterina y el contenido de grasa en la sangre. De los compuestos de fórmula general I el éster di-(β -pirrolidino-etílico)
15 del ácido bis-(*p*-clorofenoxi)-malónico es especialmente útil en este sentido. El efecto terapéutico deseado puede obtenerse aplicando 1 a 2 g del compuesto I por día, como base o como sal, opcionalmente en varias dosis pequeñas o en forma retard.

Cada uno de los compuestos puede usarse, por ejemplo, para
20 aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente: 1 - 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0.25 - 1 % de estearato de magnesio, más la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

25 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 corregidas.



341416

EJEMPLO 1: Ester di-(β -dietilaminoetilico del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico.

a) Ester dietílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico.

Se lavan 43.3 g (1.0 molécula-gramo) de hidróxido sódico
5 (suspensión al 56.7 % en aceite mineral) con éter de petróleo seco de bajo punto de ebullición y seguidamente se suspenden en 1500 cc de acetamida dimetílica. Se enfría la suspensión resultante a 0° y se añaden 141.4 g (1.10 moléculas-gramo) de p-clorofenol, de tal modo que la temperatura no suba por encima de 10° (si fuere necesario puede
10 enfriarse con una mezcla de hielo y sal común). Después de haberse finalizado la adición, se agita la mezcla durante otra hora, seguidamente se separa la refrigeración y se añaden rápidamente 159 g (0.5 moléculas-gramo) de dibromo-malonato dietílico, con lo cual se deja subir la temperatura hasta aproximadamente 32°. Luego se agita la
15 mezcla durante 88 horas, seguidamente se evaporan las 3/4 partes del disolvente en un vacío y se añaden 1500 cc de acetato etílico al material restante. Después de lavar 2 veces, cada vez con 1500 cc de agua y 750 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 normal, se separa la fase orgánica. Se seca la fase orgánica sobre sulfato
20 magnésico anhidro, se filtra y seguidamente se evapora hasta sequedad. Después de recrystalizar de etanol al 95 %, se obtiene el éster dietílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico con un P.F. de 48-50°.

b) Acido bis-(p-clorofenoxi)-malónico.

25 Se añaden 16.1 g (0.05 moléculas-gramo) de hidróxido de bario a una mezcla de 250 cc de metanol y 20 cc de agua, la que ha sido calentada ligeramente en un baño de maría (30°). Se añaden 20.65 g

341416



5 JUN 1967

6088

(0.05 moléculas-gramo) de éster dietílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico en 50 cc de metanol a la solución resultante prácticamente clara. Se deja reposar la suspensión resultante en un baño de maría durante 15 minutos, se separa la precipitación resultante por
5 filtración y se seca en una secadora en un alto vacío a una temperatura de 70° y a una presión de 0.001 a 0.1 mm de Hg. Seguidamente se suspende el residuo seco resultante (4.92 g) en 50 cc de etanol y se añade una solución de 1.025 g de ácido sulfúrico concentrado en 10 cc de agua. Se sacude la mezcla resultante durante media hora, seguida-
10 mente se separa el material insoluble por filtración y se evapora el filtrado resultante en un alto vacío a la temperatura ambiente. Se disuelve el aceite obtenido como residuo en 50 cc de éter dietílico, se seca la solución de éter sobre sulfato magnésico y se separa el disolvente en un vacío al vapor. Se recrystaliza el aceite resultante de
15 acetato etílico/ciclohexano (1:10) y se recrystaliza nuevamente la precipitación sólida resultante de acetato etílico/ciclohexano (1:10). El ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico puro resultante tiene un P.F. de 159-160° (descomp.).

c) Cloruro bis-(p-clorofenoxi)-malonílico.

20 Se añaden 65 cc de cloruro tionílico y 2 cc de formamida dimetílica a una solución de 106 g de ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico en 250 cc de éter dietílico seco. Se calienta la mezcla resultante al reflujo durante 4 horas y seguidamente se separa el disolvente y el exceso de cloruro tionílico mediante evaporación a 40° y a
25 presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en 100 cc de tetracloruro de carbono seco, se filtra la solución y se evapora el filtrado a 40° y a presión reducida. El aceite viscoso obtenido como



341416

residuo cristaliza a la temperatura ambiente después de reposar durante un tiempo prolongado. Después de lavar el producto bruto cristalino con pentano seco frío y de secar a 20° (0.1 mm de Hg) durante la noche, se obtiene el cloruro bis-(p-clorofenoxi)-malónico puro con un P.F. de 63-66° y un P.E. de 154° (0.15 mm de Hg).

d) Ester di-(β-dietilaminoetílico) del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico.

Se añade por gotas una solución de 50 g (0.127 moléculas-gramo) de cloruro bis-(p-clorofenoxi)-malónico en 100 cc de tolueno a una solución enfriada a -10° de 51 g (0.436 moléculas-gramo) de β-dietilamino-etanol en 100 cc de tolueno, con lo cual se mantiene la temperatura de la solución de la reacción entre -10° y 5° mediante enfriamiento externo. Después de haberse finalizado la adición, se pone la mezcla a la temperatura ambiente, se filtra, y se concentra el filtrado mediante evaporación en un vacío. Se vierte el aceite resultante en agua helada, y a continuación se extrae 3 veces, cada vez con 200 cc de benceno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se evapora en un vacío, con lo cual se obtiene el éster di-(β-dietilaminoetílico) del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico como base libre.

Diclorhidrato: Se disuelve la base bruta en 150 cc de éter dietílico seco y se pasa a través de la solución resultante un exceso de gas de cloruro de hidrógeno. Después de haberse finalizado el pasaje de gas de cloruro de hidrógeno se añaden 300 cc de acetona seca, se separa la sal precipitada por filtración y se recristaliza de 1 litro de acetona caliente. El diclorhidrato del éster di-(β-dietilaminoetílico) del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico tiene un P.F. de 144-145°.

- 10 -
341416



6088

EJEMPLO 2: Ester di-(β -morfolinoetílico) del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 d), usando una cantidad equivalente de β -morfolino-etanol en lugar de β -dietilamino-etanol.

Diclorhidrato: Se convierte la base resultante en su diclorhidrato en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 d). Después de recristalizar de isopropanol el diclorhidrato del éster di-(β -morfolinoetílico) del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico tiene un P.F. de 201°.

EJEMPLO 3: Ester di-(1-metil-piperidilo-4) del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 d), usando una cantidad equivalente de 1-metil-4-hidroxi-piperidina en lugar de β -dietilamino-etanol.

Diclorhidrato: Se convierte la base resultante en su diclorhidrato en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 d). Después de recristalizar de metanol/éter dietílico (1:3), el diclorhidrato del éster di-(1-metil-piperidilo-4) del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico tiene un P.F. de 257° (descomp.).

EJEMPLO 4: Ester di-(β -piperidinoetílico) del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico.

Se calientan al reflujo durante 5 horas 12.9 g de N- β -hidroxietil-piperidina y 2.3 g de sodio, se añaden seguidamente 100 cc de tolueno y se enfría la mezcla a 0°. Se añade una solución de 23.8 g de cloruro bis-(p-clorofenoxi)-malónico en 70 cc de tolueno a esta mezcla que contiene el compuesto sódico de N- β -hidroxietil-piperidina, con lo cual se mantiene la temperatura de la solución de la



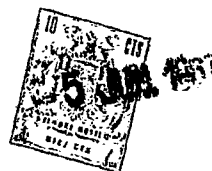
341416

reacción entre 0° y 5°. Después de haberse finalizado la adición, se
deja reposar la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente y
seguidamente se vierte en agua helada conteniendo 50 cc de hidróxido
sódico acuoso 2 normal. Se lava la fase orgánica 2 veces, cada vez con
5 100 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disol-
vente, con lo cual se obtiene como residuo el éster di-(β-piperidino-
etílico) del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico en forma de un aceite.
Diclorhidrato: Se trata la base aceitosa con una solución de cloruro
de hidrógeno en isopropanol y se recristaliza la sal resultante de
10 acetona/éter dietílico (1:3). El diclorhidrato del éster di-(β-
piperidinoetílico) del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico tiene un
P.F. de 173°.

EJEMPLO 5: Ester di-(β-pirrolidinoetílico) del ácido
bis-(p-clorofenoxi)-malónico.

15 Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en
el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente de N-β-hidroxietyl-
pirrolidina en lugar de N-β-hidroxietyl-piperidina.
Diclorhidrato: Se convierte la base resultante en su diclorhidrato en
forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. Después de recristalizar
20 de acetona, el diclorhidrato del éster di-(β-pirrolidinoetílico) del
ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico tiene un P.F. de 174-175°.

341416



EJEMPLO 6: Descripción de una composición de tabletas.

	Ester di-(β -piperidinoetílico) del ácido	
	bis-(p-clorofenoxi)-malónico	50 g
	tragacanto	2 g
5.	lactosa	39,5 g
	almidón de maiz	5 g
	talco	3 g
	estearato magnésico	0,5 g
10.	alcohol SD-30	} las cantidades necesarias
	agua destilada	

El peso de las tabletas producidas depende de la cantidad de compuesto activo que se ha de aplicar.

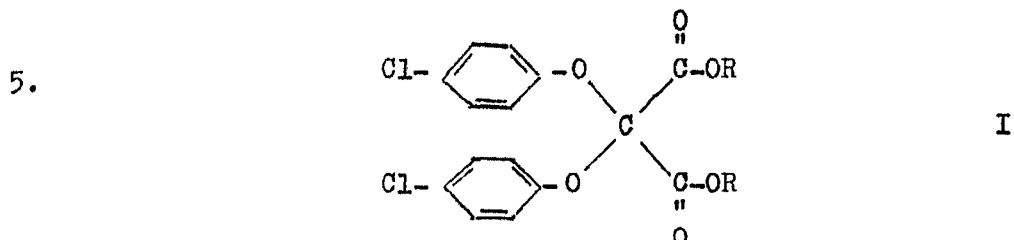
- N O T A -

15. 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 fecha 7 de junio de 1966, bajo el número 555.822, acogiéndose por 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 20 años en España: "Procedimiento para preparar derivados del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico" caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 25.

341416

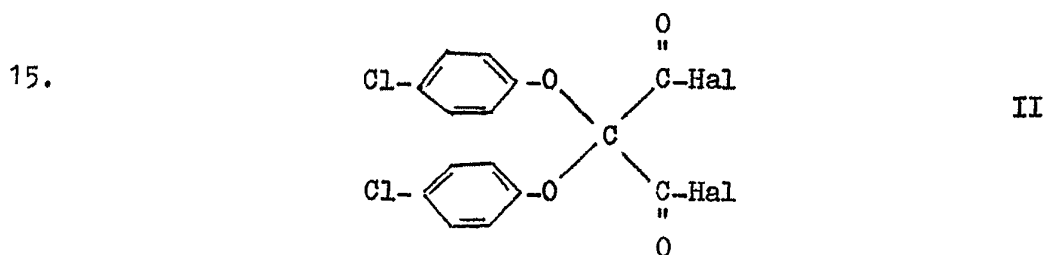


1ª.- Procedimiento para preparar derivados del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico de fórmula general I:



10. en la que R significa un radical 1-alkil-piperidilo-3 o 1-alkil-piperidilo-4, en el que alkilo significa un radical alkilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical de fórmula general $-(CH_2)_n-R'$, en la que R' significa un radical pirrolidino, piperidino o morfolino o un radical dialquilamino, en el

15. que los radicales alkilo no son necesariamente similares y contienen de 1 a 4 átomos de carbono y n significa 2 o 3, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II:



25. en la que Hal significa cloro o bromo, con un compuesto de fórmula general IV,



en la que R tiene el significado arriba indicado y

341416



X significa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino.

5. 2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción entre los compuestos de las fórmulas generales II y IV se efectúa a una temperatura de 20° a -10°C en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

3^a.- Procedimiento, según la reivindicación 2^a, caracterizado porque el disolvente orgánico es benceno, tolueno o xileno.

10. 4^a.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizado porque en el compuesto de fórmula general IV X significa un átomo de hidrógeno y porque se usa un agente ligador básico para el haluro de hidrógeno liberado durante la reacción entre los compuestos de las fórmulas generales II y IV.

5^a.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizado porque se usa un exceso de un alcohol de fórmula general IV.

20. 6^a.- "Procedimiento para preparar derivados del ácido bis-(p-clorofenoxi)-malónico"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

SANDOZ S.A.G., 5 JUN 1931

J. GOMEZ ACEDO Y GODET
p. p. Firmado: GARCIA BRAVO