

353802



PATENTE DE INVENCION

Lp. 331 A.

## Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de  
derivados del ácido  $\alpha$ -fluor-malónico"

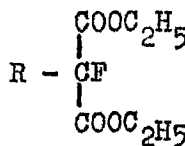
==.==.==.==.==.==.==.==.==.==

*Solicitante:* LEPETIT S.p.A. Gruppo per la Ricerca Scientifica e la  
Produzione Chimica Farmaceutica, entidad italiana, re-  
sidente en Via Durando, 38, 20158 Milán, Italia.

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

Esta invención se relaciona con una nueva clase  
de compuestos y con un método para su preparación. Más  
particularmente, los compuestos de la invención se re-  
presentan por la siguiente fórmula:

5.

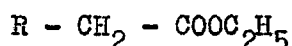




en la que R es un miembro de la clase consistente en arilo y dibenzofuranilo.

El procedimiento de preparación de la nueva clase de compuestos consiste en calentar un compuesto de fórmula:

5.



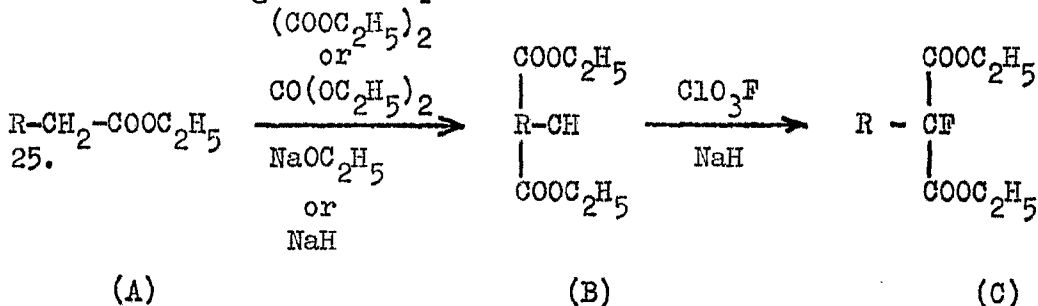
en la que R tiene el anterior significado, con un compuesto seleccionado entre hidruro sódico y etóxido sódico y un compuesto de la clase consistente en carbonato dietílico y oxalato dietílico. También puede hallarse presente un disolvente anhidro tal como benceno. Las relaciones entre los reactivos son de 1 a 1,5 moles de hidruro o etóxido sódico por cada mol del acetato, mientras que el carbonato y el oxalato dietílicos pueden emplearse también en un exceso mayor. El compuesto formado (B) se reacciona luego con una cantidad aproximadamente equimolecular de fluoruro de perclorilo en presencia de hidruro sódico en un disolvente orgánico inerte, obteniéndose así el correspondiente  $\alpha$ -fluor-derivado.

10.

15.

20.

El procedimiento se ilustra adicionalmente por el siguiente esquema:



Una serie de derivados abarcados por la fórmula genérica anterior muestran una marcada actividad an-

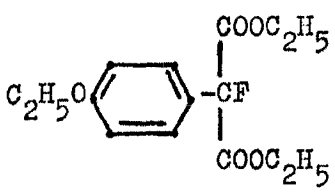
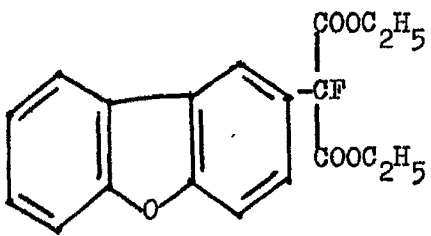
30.



tiinflamatoria. A este respecto, hemos resumido en la Tabla I los resultados farmacológicos relacionados con algunos compuestos de la invención y más particularmente el porcentaje de disminución del granuloma causado por pastillas de algodón subcutáneamente implantadas, así como el porcentaje de disminución del edema del carra-gaen en ratas, a las que se administraron los compues-tos con diferentes dosis, por vía oral. También se indi-ca la LD<sub>50</sub> oral en ratones.

10.

TABLA I

Compuesto	LD <sub>50</sub> en ratones, mg/kg, por vía oral	Dosis en ratas, mg/kg, por vía oral	% disminu-ción edema del carra-gaen	Pastillas, % disminu-ción en pe-so del gra-nuloma
	1000	100	27,7	25,1
		200	40,3	32,8
	1000	50	6,6	
		100	16,6	
		200	56,0	27,3



Se obtuvieron resultados sorprendentes con ungentos destinados a uso dermatológico, que contenían de 0,1 a 1,0 g de  $\alpha$ -(p-etoxifenil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico por gramo, junto con excipientes habituales, que tenían por ejemplo las siguientes composiciones:

5. a) Polioxietilenglicol 400 51,7%  
Etanol " 32,7%  
1,7%  
Agua, cantidad suficiente hasta 100
10. b) Alcohol cetílico 5,0g  
Polietolenglicol 4000 35,0g  
" 300, cantidad suficiente hasta 100 g

15. Se obtuvo una completa recuperación prácticamente en todos los casos de eczema, de dermatitis alérgica y de otras enfermedades de la piel. También se consiguieron muy buenos resultados por administración oral de los compuestos descritos, en el caso de enfermedades reumáticas y artríticas, empleando como forma de administración, por ejemplo, tabletas, o cápsulas, respectivamente, de las siguientes composiciones, a administrar de 2 a 5 veces al día, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad.

25. a)  $\alpha$ -(p-etoxifenil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico 100 mg.  
Levilita 150 mg.  
Almidon 50 mg.  
Estearato magnésico 2 mg.
30. b)  $\alpha$ -(p-etoxifenil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico 100 mg.



	Avicel	50 mg.
	Talco	100 mg.
	Almidón	50 mg.
	Estearato magnésico	2 mg.
5.	c) $\alpha$ -(2-dibenzofuranil)- $\alpha$ -fluor-malona	
	to dietílico	150 mg.
	Avicel	70 mg.
	Almidon	70 mg.
	Acido esteárico	5 mg.
10.	Estearato magnésico	5 mg.

También se obtuvieron buenos resultados mediante administración intramuscular y rectal de dosis que oscilaban entre 0,1 y 0,9 g. Puede usarse en los dos casos una suspensión o supositorios que tengan las siguientes composiciones, respectivamente.

15.

Ampollas intramusculares

$\alpha$ -(2-dibenzofuranil)- $\alpha$ -fluor-malonato

	dietílico	300 mg.
	Carboximetilcelulosa sódica	20 mg.
20.	NaCl	15 mg.
	Tween 80	12 mg.
	Tween 81	10 mg.
	Alcohol bencílico	15 mg.
	Agua, cantidad suficiente hasta	3 mg.

25.

Supositorios

a)  $\alpha$ -(2-dibenzofuranil)- $\alpha$ -fluor-malonato die

	tílico	0,300 g.
	Witepsol W 45	0,200 g.
	Witepsol E 75	1,700 g.
30.	Tween 61	0,100 g.



1968

- b)  $\alpha$ -(p-etoxifenil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico
- |               |          |
|---------------|----------|
| Etílico       | 0,200 g. |
| Witepsol E 75 | 2,000 g. |
| Levilita      | 0,100 g. |
| 5. Tween 61   | 0,050 g  |

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención.

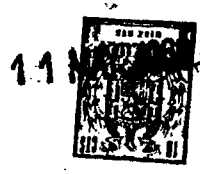
Ejemplo 1

Preparación de  $\alpha$ -(p-metoxifenil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico

10.

lico

- A una suspensión de 21,9 g de una solución al 50% de hidruro sódico en petrolato líquido, en 530 ml de benceno anhidro, enfriado a 15 C, se añaden 66,6 g de oxalato dietílico. Se agita la mezcla durante 15 minutos y luego se añaden 86,5 g de p-metoxifenilacetato etílico. Después de agitar durante 20 minutos, se añaden cuidadosamente 20 ml de etanol anhidro, dejando elevarse la temperatura. Se agita la mezcla durante 1 hora, se deja reposar durante toda la noche y luego se refluje durante 2 horas. El disolvente se destila en vacío y el residuo se lava varias veces del petrolato líquido con éter de petróleo y luego con éter dietílico. El sólido se disuelve en 600 ml de agua y la solución se acidifica con 1000 ml de una solución de ácido sulfúrico al 10%, extractándose varias veces con éter dietílico. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se destila el éter. El residuo se calienta a 180°C bajo una presión de 15 mm de Hg hasta que no se desprende más gas, destilándose entonces bajo una presión no superior a 0,5 mm.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



Este material es el  $\alpha$ -(p-metoxifenil)-malonato dietílico. Producción, 76,7 g; p.c. 146-147°C/1 mm Hg.

Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_{18}O_5$  C, 63,05; H, 6,90

5. Observado: C, 63,14; H, 6,81.

Se añade una cantidad de 138 g de  $\alpha$ -(p-metoxifenil)-malonato dietílico a una suspensión de 32,6 g de una solución de hidruro sódico al 50% en petrolato líquido, en 1400 ml de dimetilformamida.

10. Después de agitar durante 1 hora la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se descompone el exceso de hidruro sódico añadiendo 9 ml de etanol anhidro, burbujeándose luego una corriente de fluoruro de perclorilo a través de la mezcla,

15. manteniéndose la temperatura entre 0 y 10°C en presencia de azul de bromotimol, hasta el cambio de color del indicador. Después de burbujear nitrógeno durante algún tiempo, se vierte la mezcla de reacción en 2 litros de agua y se extracta con éter dietílico varias veces. Los extractos etélicos combinados con lavados con agua, secados sobre sulfato sódico y concentrados. Después de separarse la capa de petrolato líquido, el residuo es lavado con éter de petróleo y el compuesto final es separado por medio

20. de una destilación fraccionada en vacío. Este material es el  $\alpha$ -(p-metoxifenil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico. Producción, 127 g; p.e. 125-130°C/0,2 mm Hg;

25.  $n_D^{20} = 1,5013$ .

Análisis:

30. Calculado para  $C_{14}H_{17}FO_5$  C, 59,14; H, 6,02; F, 6,68



Observado: C, 58,96; H, 6,22; F, 6,66

Ejemplo 2

Preparación de  $\alpha$ -(p-etoxifenil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico

5. Se prepara sustancialmente mediante el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1.

A partir de 148 g de p-etoxifenilacetato etílico, se obtienen 140 g de  $\alpha$ -(p-etoxifenil)-malonato dietílico; p.f. 36-38°C,  $n_D^{20} = 1,5076$ .

10. Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{20}O_5$  C, 64,27; H, 7,19

Observado C, 64,41; H, 6,99

A partir de 122 g de  $\alpha$ -(p-etoxifenil)-malonato dietílico, se obtienen 119,5 g de  $\alpha$ -(p-etoxifenil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico; p.e. 140°C/0,4 mm

15. Hg;  $n_D^{20} = 1,5034$ .

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{19}FO_5$  C, 60,41; H, 6,42; F, 6,37

Observado: C, 60,32; H, 6,33; F, 6,23

20.

Ejemplo 3

Preparación de  $\alpha$ -(1-naftil)- $\alpha$ -fluor malonato dietílico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Una cantidad de 25 g de 1-naftilacetato etílico da

25. 25,1 g de  $\alpha$ -(1-naftil)-malonato dietílico, p.e. 150-154°C/0,2 mm Hg. A partir de 102,5 de  $\alpha$ -(1-naftil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico, p.f. 82-83°C

Análisis:

Calculado para  $C_{17}H_{17}FO_4$  C, 67,09; H, 5,63; F, 6,24

30. Observado: C, 67,01; H, 5,79; F, 6,27



Ejemplo 4

Preparación de  $\alpha$ -(p-isobutilfenil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico

- Se disuelve una cantidad de 13,9 g de sodio en 300 ml de un metanol anhidro, destilándose luego el etanol en el baño de aceite. Se recoge el residuo con 220 ml de carbonato dietílico, añadiéndose luego lentamente una solución de 102,5 g de p-isobutilacetato etílico en 110 ml de carbonato dietílico, durante 2 horas, elevándose la temperatura del baño gradualmente hasta 160°C, hasta que se separa todo el disolvente. Se vierte la mezcla en hielo-agua y luego se añade ácido clorhídrico hasta que la solución es ácida al rojo congo. La mezcla es extractada repetidamente con éter dietílico, se lavan los extractos combinados con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran hasta sequedad. El residuo se destila en vacío, para dar 11,4 g de  $\alpha$ -(p-isobutilfenil)-malonato dietílico, p.e. 140°C/0,2 mm Hg,  $n_D^{20} = 1,4980$ .

Análisis

20.           Calculado para  $C_{17}H_{24}O_4$    C, 69,83; H, 8,27  
                   Observado           C, 69,76; H, 8,22.

- A 500 ml de dimetilformamida, se añaden 6,8 g de una solución al 50% de hidruro sódico en petróleo líquido y 38,5 g de  $\alpha$ -(p-isobutilfenil)-malonato dietílico. Se agita la suspensión durante 30 minutos y se enfría a 5-10°C. Se añade 1 ml de etanol anhidro para descomponer el exceso de hidruro sódico, burbujeándose luego una corriente de fluoruro de perclorilo a través de la mezcla hasta que el azul de bromotimol, anteriormente añadido como indicador, cambia de color.
- 25.
- 30.



Después de burbujear nitrógeno durante unos minutos, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con éter dietílico. Los extractos etéreos, después de lavarse con agua y secarse sobre sulfato sódico, se concentran hasta sequedad. El residuo es destilado en vacío para dar 36,6 g de  $\alpha$ -(p-isobutilfenil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico, p.e.  $131^{\circ}\text{C}/0,2 \text{ mm Hg}$ ,  $n_{\text{D}}^{20} = 1,4923$ .

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FO}_4$  C, 65,76; H, 7,64; F, 6,12  
10. Observado C, 65,62; H, 7,62; F, 5,5

Ejemplo 5

Preparación de  $\alpha$ -(2-dibenzofuranil)- $\alpha$ -fluor-malonato dietílico

Se disuelve una cantidad de 8,6 g de sodio en 240 ml de etanol anhidro, destilándose luego el disolvente sobre un baño de aceite. El residuo de etóxido sódico se disuelve en 250 ml de carbonato dietílico y luego se añade lentamente, durante 2,5 horas, una solución de 69 g de 2-dibenzofuranilacetato etílico en 250 ml de carbonato dietílico, se eleva la temperatura del baño hasta  $150^{\circ}\text{C}$ , hasta que el disolvente queda completamente separado. Luego se vierte la mezcla en hielo-agua, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter dietílico. Los extractos etéreos son secados sobre sulfato sódico y concentrados hasta sequedad. El residuo se recrystaliza en éter isopropílico para dar 6,7 g de  $\alpha$ -(2-dibenzofuranil)-malonato dietílico, punto de fusión  $84,5-85^{\circ}\text{C}$ .

Análisis:

30. Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$  C, 69,92, H, 5,56



Observado: C, 70,11; H, 5,39.

5. A 9,8 g de  $\alpha$ -(2-dibenzofuranil)-malonato dietílico disueltos en 40 ml de dimetilformamida, se añade una mezcla de 40 ml de dimetilformamida y 1,7 g de una solución al 50% de hidruro sódico en petrolato líquido. Se agita la suspensión durante 30 minutos, luego se aña de 0,5 ml de etanol anhidro para descomponer el exceso de hidruro sódico. Se añade azul de bromofenol como
10. indicador y luego, después de enfriar a 0-5°C, se burbujea una corriente de fluoruro de perclorilo en el líquido, hasta que el indicador cambia de color. Después de separar el exceso de fluoruro de perclorilo con ayuda de una corriente de nitrógeno, se vierte la mezcla en 500 ml de agua y se extracta varias veces con éter die-
15. tílico. Los extractos etéreos combinados son lavados con agua, secados sobre sulfato sódico y el disolvente se destila. El residuo es enfriado sobre hielo y los cristales formados son lavados del petrolato líquido por medio de éter de petróleo y finalmente recristali-
20. zados en metanol. Este material es  $\alpha$ -(2-dibenzofuranil)- $\alpha$ -fluor malonato dietílico. Producción, 9,3 g; p.f. 59-61°C.

Análisis :

25. Calculado para  $C_{19}H_{17}FO_5$  C, 66,26; H, 4,97; F, 5,51  
Observado: C, 66,08; H, 4,96; F, 5,31.

N O T A

30. 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

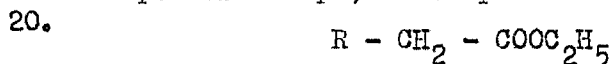


- de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el número 22258/67 de 12 de mayo de 1967, accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España
5. sobre: " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO  $\alpha$ -fluor-malónico", caracterizándose por lo siguiente:
- 10.

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido  $\alpha$ -fluor-malónico, de fórmula general:

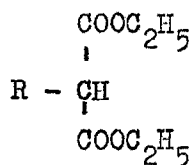


en la que R es un miembro elegido del grupo consistente en arilo y dibenzofuranilo, caracterizado porque en una primera etapa, un compuesto de fórmula general:



en la que R tiene el anterior significado, se calienta con 1 a 1,5 cantidades equimoleculares de un compuesto seleccionado del grupo consistente en hidruro sódico y etóxido sódico y, por lo menos, una cantidad equimole-

25. cular de un compuesto elegido del grupo consistente en carbonato dietílico y oxalato dietílico, opcionalmente en presencia de un disolvente anhidro, y, en una segunda etapa, el derivado malonato dietílico obtenido, de
30. fórmula general:



5. en la que R tiene el anterior significado, se hace reaccionar con una cantidad por lo menos equimolecular de fluoruro de perclorilo, en presencia de hidruro sódico en un disolvente orgánico inerte.

10. 2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido *l*-fluor-malónico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria,

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

11 MAY. 1968

Madrid,

LEPETIT, S.p.A. Gruppo per la Ricerca Scientifica e la Produzione Chimica Farmaceutica.

J. GOMEZ ACEBO Y MODELL  
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz