



Nº 423.376

Int. No. COFC/AGAK

MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SANDOZ AG

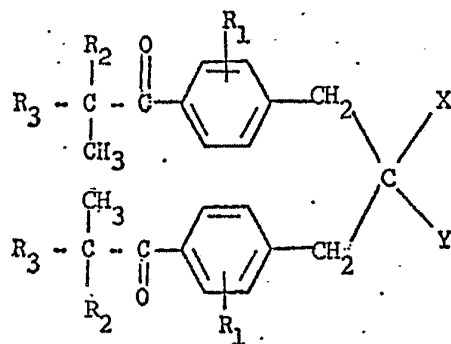
Residencia: CH-4002 Basle, SUIZA

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL ACIDO BIS(BENCIL) ACETICO.

Prioridad: De las solicitudes de patentes de USA n^{os}. -
333.892 del 20-2-73 y 403.225 del 3-10-73.

Esta invención se relaciona con derivados
del ácido bis-(bencil)acético.

Esta invención proporciona particularmente
compuestos de fórmula I,



I

en donde los símbolos

R_1 , que pueden ser iguales o diferentes,
significan hidrógeno, flúor, cloro, o
alcoxi de cadena lineal conteniendo de
1 a 4 átomos de carbono,

5

los símbolos

R_2 , que pueden ser iguales o diferentes,
significan metilo o etilo,
los símbolos

10

R_3 , que pueden ser iguales o diferentes,
significan metilo o etilo, y

- o (i) X significa hidrógeno e Y significa $-\text{COOH}$,
- o (ii) X e Y son iguales o diferentes y cada una
significa un radical $-\text{COOR}_4$,

15

en donde R_4 significa alquilo de
1 a 4 átomos de carbono,

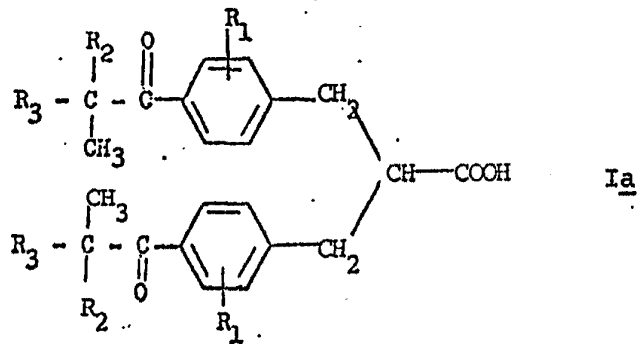
y formas de sal de los compuestos en donde X es
hidrógeno e Y es $-\text{COOH}$.

La invención también proporciona procedimientos para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizados porque



18

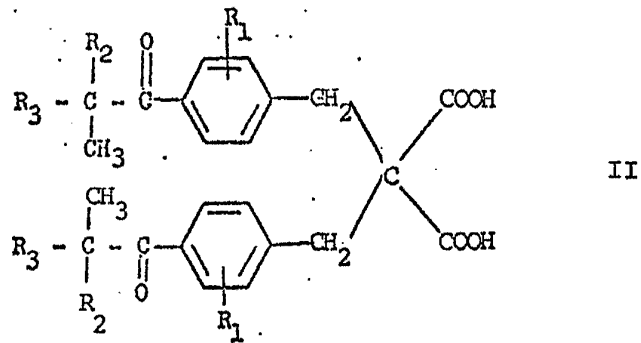
a) se produce un compuesto de fórmula Ia,



5

en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados,

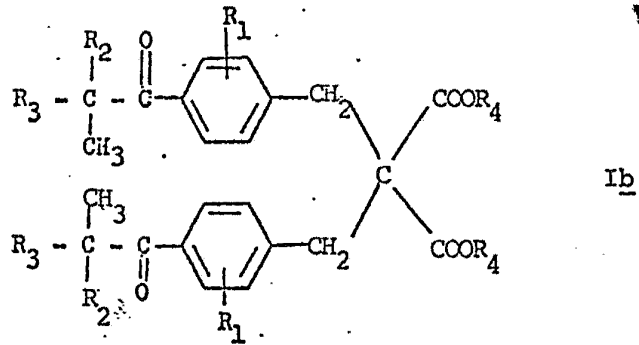
y formas de sal del mismo, mediante un procedimiento que comprende la etapa de descarboxilar un compuesto de fórmula II,



10

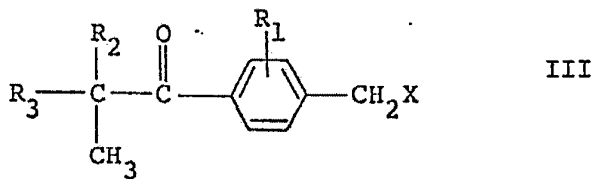
en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados,

o b) se produce un compuesto de fórmula Ib,

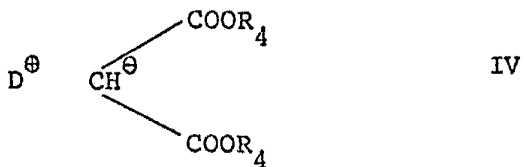


en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, mediante reacción de un compuesto o compuestos de fórmula III,

5



en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y X significa cloro o bromo, con un compuesto de fórmula IV,



en donde R_4 tiene el significado arriba
indicado, y



D significa un metal alcalino,
en presencia de una base fuerte y en un disolvente
orgánico inerte.

5

El procedimiento a) se efectúa conveniente-
mente en un medio acuoso, comprendiendo agua sola o en
mezcla con un disolvente orgánico inerte miscible con
agua, p.ej. un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, tal
como metanol o etanol. La descarboxilación se efectúa
convenientemente mediante acidificación, p.ej. con un
ácido mineral, tal como ácido sulfúrico, bromhídrico o,
de preferencia, ácido clorhídrico. El procedimiento se
efectúa convenientemente a una temperatura desde 90
hasta 180°C, preferentemente a la temperatura de reflujo
del medio de reacción, y los tiempos de reacción con-
venientes pueden variar, p.ej., de 12 a 36 horas, pre-
ferentemente 15 a 20 horas.

10

15

El procedimiento b) se efectúa conveniente-
mente a una temperatura desde 20 hasta 30°C, preferente-
mente aprox. 25°C. Las bases fuertes adecuadas incluyen
los hidruros de metal alcalino, tales como el hidruro de
sodio o de potasio, y los alcóxidos de metal alcalino,
tales como el etóxido de sodio o de potasio, preferente-
mente etóxido de potasio. Los disolventes adecuados

20

25



incluyen los alcoholes de 1 a 4 átomos de carbono, p.ej. metanol o etanol, dimetilformamida y, de preferencia, dimetilacetamida. Los tiempos de reacción adecuados varían, p.ej., de 12 a 24 horas, preferentemente de 5 16 a 20 horas. Deberá apreciarse que cuando los símbolos R_1 , R_2 y/o R_3 en el compuesto deseado de fórmula Ib difieren, entonces se emplea una mezcla de compuestos de fórmula III. En los compuestos de fórmula IV, D convenientemente significa sodio o potasio, y en los com- 10 puestos de fórmula III, X preferentemente es bromo.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales. De ser necesario, los compuestos de fórmula Ia pueden convertirse en formas de sal, p.ej. 15 formas de sal de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, particularmente formas de sal de sodio, de potasio, de calcio o de magnesio, en la forma convencional, p.ej. mediante reacción con un hidróxido u óxido apropiado, y viceversa.

20 Los compuestos de fórmula II pueden producirse convenientemente mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula Ib.

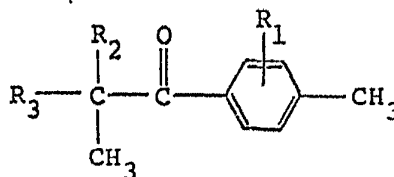
La hidrólisis se efectúa convenientemente a una temperatura desde 70 hasta 150°C, preferentemente a la 25 temperatura de reflujo del medio de reacción, y



convenientemente empleando una base de metal alcalino, tal como sodio o, de preferencia, hidróxido de potasio, para la hidrólisis. El procedimiento se efectúa convenientemente en un medio acuoso que comprende agua sola o en mezcla con un disolvente orgánico inerte miscible con agua, tal como un alcohol inferior, p.ej. metanol o etanol.

Los compuestos resultantes de fórmula II se someten al procedimiento a) preferentemente directamente sin aislamiento.

Los compuestos de fórmula III pueden producirse convenientemente tratando un compuesto de fórmula V,



en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, con un agente de cloración o bromación, en presencia de un iniciador de radicales libres y en un disolvente orgánico inerte.

Los agentes de bromación adecuados incluyen: bromo, N-bromoftalimida, N-bromoacetamida y, de preferencia, N-bromosuccinimida. Los agentes de cloración adecuados incluyen: N-clorosuccinimida. Los



de radicales libres

iniciadores/adecuados incluyen los peróxidos orgánicos e inorgánicos, aunque el procedimiento puede llevarse a cabo alternativamente bajo luz ultravioleta con este fin. El procedimiento se efectúa convenientemente a la temperatura de reflujo del medio de reacción, y los disolventes convenientes incluyen los hidrocarburos halogenados, p.ej. dicloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono, y los hidrocarburos aromáticos, tal como el benceno. El tiempo de reacción puede variar, p.ej., de 12 a 48 horas, preferentemente 18 a 25 horas.

Los compuestos resultantes de fórmula III pueden aislarse y purificarse usando las técnicas de reacción convencionales.

Los compuestos de fórmulas IV y V son conocidos o pueden producirse en la forma convencional a partir de materiales disponibles.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad hipolipidémica, especialmente una actividad hipolipoproteinémica, demostrada por la caída en los niveles de colesterolina y de triglicérido en machos de ratas Wistar, albinas, que tienen un peso inicial de 110 a 130 g. Las ratas se mantienen a dieta de laboratorio libre de drogas durante 7 días, y luego se dividen en grupos de 8 a 10 animales. A cada grupo, con la excepción del grupo de



control, se le aplican luego oralmente 30 miligramos por kilogramo de peso del cuerpo por día del compuesto durante 6 días. Al final de este periodo, los animales se anestesian con hexobarbital sódico, y se les toma 5 sangre de las arterias carótidas. Se toman muestras de suero de plasma, y se añaden muestras de 1,0 cc del suero a 9,0 cc de isopropanol redestilado. Se añaden dos tazas del autoanalizador llenas de una mezcla de ceolita/ hidróxido de cobre y reactivo de Lloyd's (Kessler, G. 10 y Lederer, H., Technicon Symposium, Mediad Inc., Nueva York 1965, 345-347), y la mezcla se sacude durante 1 hora. Los niveles de colessterina y de triglicérido se determinan simultáneamente en la misma muestra mediante la metodología Technicon N24 A 15 (colessterina) y N-78 (triglicérido). Luego se computan los niveles totales de promedio de colessterina en el suero, y se expresa la actividad hipocolessterinémica como caída en los niveles de colessterina en forma de porcentaje del nivel de control. El cambio en los 20 niveles de triglicérido en el suero inducido por la droga se computa como porcentaje de los niveles de triglicérido de control.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes hipolipidémicos, particularmente 25 hipolipoproteínémicos. Una dosificación diaria adecuada



5 indicada es de 150 a 3000 mg, preferentemente 700 a 3000 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas de 37,5 a 1500 mg, preferentemente 175 a 1500 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos pueden mezclarse con los soportes o diluyentes usuales, farmacéuticamente aceptables, y facultativamente con otros excipientes, y pueden aplicarse, p.ej., en forma de tabletas o cápsulas.

10 Los compuestos de fórmula Ia pueden usarse en la forma de ácidos libres o en forma de sales farmacéuticamente aceptables, tales como las arriba mencionadas, las que poseen el mismo orden de actividad como los ácidos libres.

15 Podrá apreciarse que los compuestos de fórmula I, en donde X, Y y los substituyentes bencilo difieren, poseen un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, pueden existir en forma ópticamente activa o racémica. Tales formas pueden producirse en la forma convencional, 20 y deberá entenderse que la invención no está limitada a cualquier forma particular de los compuestos.

Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen los compuestos de fórmula Ib, particularmente aquellos en donde cada una de R₂ y R₃ es metilo. Con 25 mayor preferencia cada R₄ es etilo. El compuesto de



fórmula I mayormente preferido es el éster dietílico del ácido bis-(p-pivaloilbencil)acético.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.





EJEMPLO 1: Ester dietílico del ácido bis-(p-pivaloil-bencil)malónico [procedimiento b)]

a) α -bromo-p-pivaloil-tolueno

5 A una suspensión de 28,5 g (1,17 átomos-gramo) de limaduras de magnesio en 150 cc de tetrahidrofurano, se le añaden, bajo una atmósfera de nitrógeno, 10 cc de 4-bromotolueno) (1,17 moléculas-gramo) en 650 cc de tetrahidrofurano seco, añadiéndose la solución de bromotolueno por gotas, de tal modo que se mantenga un reflujo moderado. Una vez finalizada la adición, la mezcla se calienta al reflujo durante 1 hora y media más. La solución de Grignard resultante se añade, por gotas, a una solución fría de 128,0 g de cloruro de pivaloilo (1,06 moléculas-gramo) en 500 cc de tetrahidrofurano seco, de tal modo que se mantenga la temperatura a 0° a -5°C. La solución se agita durante 1 hora y media más a 0°C y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se enfría luego hasta 0°C y se hidroliza mediante la adición de 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal. Las capas se separan y se añaden 200 cc de éter a la fase orgánica, la que luego se lava sucesivamente con 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal, 100 cc de solución de bicarbonato de sodio al 10 % y 100 cc de cloruro de sodio saturado. La fase orgánica

10

15

20

25



resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, y el disolvente se separa en vacio para obtener p-pivaloiltolueno (P.E. 80-84°C/0,7 mm Hg, $n_D^{21} = 1.5108$). Una mezcla de 156,3 g (0,886 moléculas-gramo) del p-pivaloiltolueno resultante se añaden luego a 157,8 g (0,886 moléculas-gramo) de N-bromosuccinimida, 4,0 g (0,016 moléculas-gramo) de peróxido de benzoilo y 150 cc de tetracloruro de carbono, y la mezcla se calienta al reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfría y se filtra, y el precipitado resultante se lava con tetracloruro de carbono. Los disolventes se separan en vacio y el aceite resultante se destila en vacio para obtener α -bromo-p-pivaloiltolueno, P.E. 124-132°/0,7 mm Hg, $n_D^{22} = 1.5546$ -V.P.C. (96 % monobromo, 4 % dibromo).

b) Ester dietílico del ácido bis-(p-pivaloiltoluenil)-malónico

A una suspensión fría de 4,66 g (0,194 moléculas-gramo) de hidruro de sodio en 200 cc de dimetilacetamida se le añaden, por gotas, 28,2 g (0,176 moléculas-gramo) de malonato de dietilo en 80 cc de dimetilacetamida, manteniéndose la temperatura a 0° a 5°C. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se añaden 40,8 g (0,16 moléculas-gramo) de α -bromo-p-pivaloiltolueno en 200 cc de



dimetilacetamida, mientras se mantiene la temperatura de la reacción a 20 a 30°C. Se continúa agitando durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añade agua y se separa el exceso de dimetilacetamida en vacío. El residuo resultante se divide entre 5 éter de petróleo y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca y se evapora en vacío. El residuo se destila luego en vacío y se cristaliza de éter de petróleo a -50°C para obtener 10 éster dietílico del ácido bis-(p-pivaloilbencil)malónico, P.F. 65 a 67°C.

EJEMPLO 2: Acido bis-(p-pivaloilbencil)acético
[procedimiento a)]

A una solución de 10 g (0,03 moléculas-gramo de éster dietílico del ácido bis-(p-pivaloilbencil)-malónico en 45 cc de etanol y 45 cc de agua, se le añaden 8,4 g (0,15 moléculas-gramo) de hidróxido de potasio, y la mezcla se calienta al reflujo durante 5 horas. Los disolventes se separan en vacío y el residuo se divide entre éter y agua. La capa acuosa se acidifica a 0°C con ácido clorhídrico concentrado, se extrae con éter, se seca y se evapora. El aceite resultante se trata con 200 cc de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se calienta al reflujo durante 20 horas. 20 La mezcla enfriada se extrae con éter, la fase de éter 25



se extrae con hidróxido de sodio 2 normal, y la solución
básica se acidifica a 0°C con ácido clorhídrico concent-
rado, se extrae con éter, y la fase de éter se seca
luego y se evapora. El residuo resultante se cristaliza
5 de éter/éter de petróleo para obtener ácido bis-
(p-pivaloilbencil)acético, P.F. 107-109°C.

EJEMPLO 3 [procedimiento b)]

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1,
empleando los materiales iniciales apropiados en canti-
10 dades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos
siguientes:

éster dietílico del ácido bis-(2-cloro-p-pivaloilbencil)-
malónico,

15 éster dietílico del ácido bis-(2-metoxi-p-pivaloilbencil)-
malónico,

éster dietílico del ácido bis-(2-fluoro-p-pivaloilbencil)-
malónico, P.F. 62-63.5°C, y

éster dimetílico del ácido bis-(p-pivaloilbencil)-
malónico, P.F. 106,5-108°C.

20 EJEMPLO 4 [procedimiento a)]

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1,
empleando los materiales iniciales apropiados en canti-
dades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los com-
puestos siguientes:

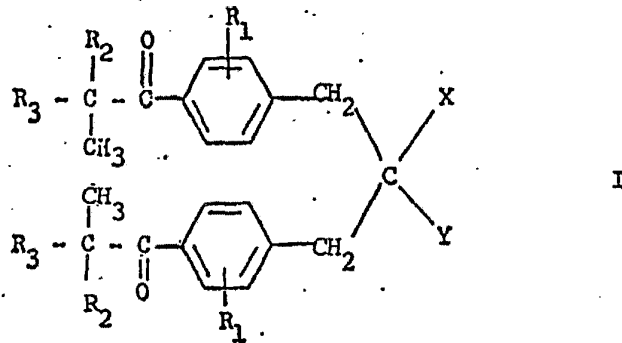
ácido bis-(2-cloro-p-pivaloilbencil)acético,
 ácido bis-(2-metoxi-p-pivaloilbencil)acético,
 ácido bis-(2-fluoro-p-pivaloilbencil)acético.



5 En resumen la patente de invención que se solicita
 deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de derivados
 del ácido bis-(bencil) acético de fórmula I,



en donde los símbolos

10

R_1 , que pueden ser iguales o diferentes,
 significan hidrógeno, flúor, cloro, o
 alcoxi de cadena lineal conteniendo de
 1 a 4 átomos de carbono,
 los símbolos

15

R_2 , que pueden ser iguales o diferentes,
 significan metilo o etilo,
 los símbolos

R_3 , que pueden ser iguales o diferentes,
 significan metilo o etilo, y

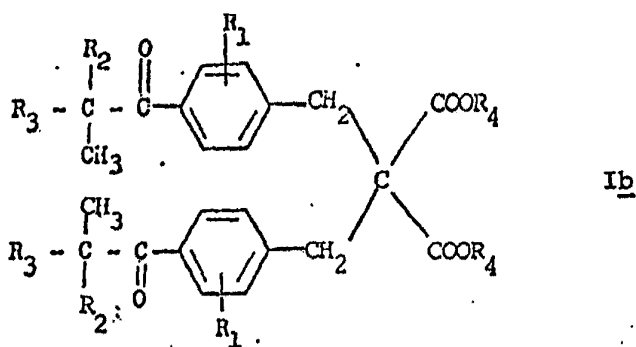
20

o (1) X significa hidrógeno e Y significa -COOH,

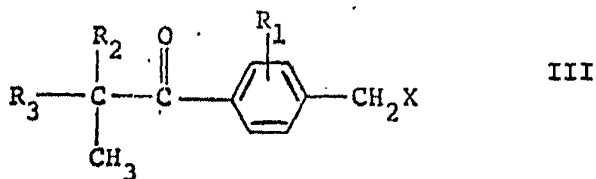


o (ii) X e Y son iguales o diferentes y cada una significa un radical $-COOR_4$, en donde R_4 significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5 y formas de sal de los compuestos en donde X es hidrógeno e Y es $-COOH$, caracterizado porque se produce un compuesto de fórmula Ib,



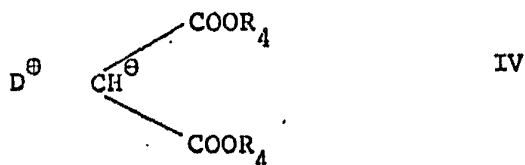
10 en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, mediante reacción de un compuesto o compuestos de fórmula III,



15 en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y X significa cloro o bromo, con un compuesto de fórmula IV,



10 MAR.



en donde R_4 tiene el significado arriba
indicado, y

D significa un metal alcalino,
en presencia de una base fuerte y en un disolvente
orgánico inerte.

5

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL ACIDO BIS(BENCIL) ACETICO.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 18 Febrero de 1974

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15