

30 NOV. 1974

32478

P.- 57.435

Case 5/572 + 601 + 604
Div. XV

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE

Int. Cl.:
anos

C07C/A61K

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS MALONICOS,
ESTERES DE ACIDOS MALONICOS Y ESTERES DE ACIDOS
 β -CETOCARBOXILICOS"

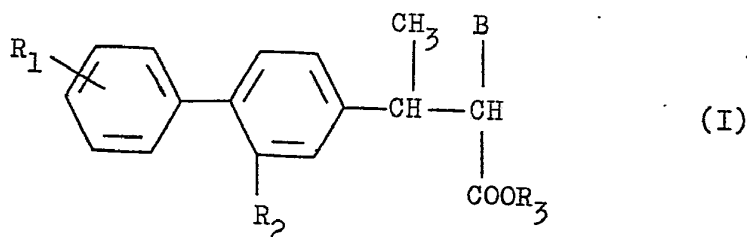
(Clase Internacional C07c)

19-11-74

- 1 -

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos malónicos, ésteres de ácidos malónicos y ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos de la fórmula general I

5



10

en la que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan átomos de halógeno, o uno de estos radicales significa un átomo de hidrógeno; B significa el grupo

15

O
"

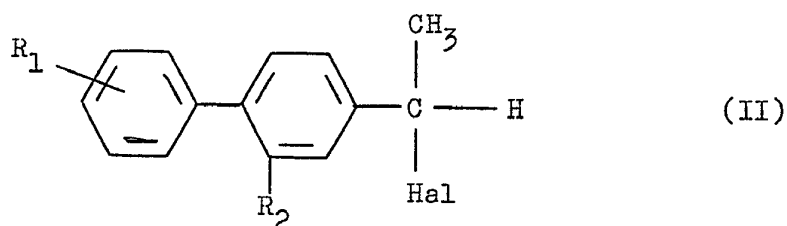
-COOR₃ ó -C-CH₃; R₃ significa un grupo alcohol o aralcoholo o, caso de que B represente asimismo el grupo -COOR₃, significa también un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula general I constituyen valiosos productos intermedios para la preparación de ácidos 3-(halogeno-4-bifenilil)-butíricos, sus ésteres o amidas, que poseen buen efecto antiflogístico. Sin embargo, los compuestos de la fórmula general I, en la que B tiene el significado de un grupo -COOR₃, pueden tener también por si mismos un buen efecto antiflogístico.

25

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser obtenidos de modo ventajoso y con muy buenos rendimientos haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II

5



10

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados y Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo, con una sal de metal alcalino o una sal de alcoximagnesio de un éster de ácido malónico, o de un éster de ácido acetoacético.

15

En calidad de sal de metal alcalino de un éster de ácido malónico, o de un éster de ácido acetoacético preferiblemente de sus ésteres dimetílicos o ésteres dietílicos se emplean especialmente sus sales sódica o potásica, pero en lugar de las sales de metal alcalino pueden utilizarse también las sales de magnesio, por ejemplo las sales de etoximagnesio.

20

La reacción de un halogenuro de la fórmula II con una sal del éster de ácido malónico o de un éster de

25

ácido acetoacético se efectúa preferiblemente en un disolvente, por ejemplo en un alcohol inferior, convenientemente en el carbinol con el que estén esterificados el ácido malónico o el ácido acetoacético. No obstante pueden utilizarse en calidad de disolvente también de modo ventajoso ésteres de ácido carbónico, por ejemplo carbonato de dietilo, con el fin de evitar la alcoholisis.

La temperatura de reacción se encuentra entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado y se ajusta especialmente al halogenuro de la fórmula II utilizado. Si Hal significa un átomo de bromo, la reacción puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente; pero caso de que Hal sea un átomo de cloro, en general debe calentarse, preferiblemente hasta el punto de ebullición del disolvente.

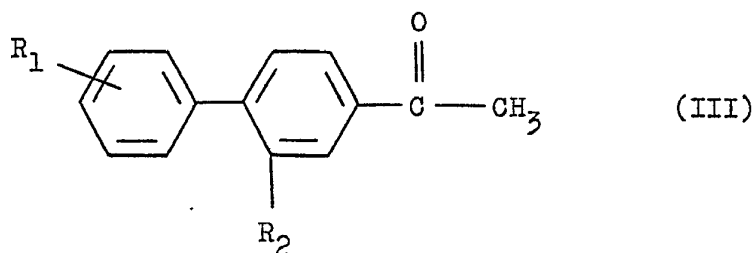
El halogenuro de metal alcalino formado durante la reacción es separado seguidamente por filtración; si el producto de reacción es un éster de ácido malónico comprendido en la fórmula general I, éste puede ser saponificado sin aislamiento, pero naturalmente puede ser aislado también de antemano y purificado por destilación como los correspondientes ésteres de ácido β -cetocarboxílico comprendidos en la fórmula general I.

La saponificación de los ésteres malónicos se efectúa preferiblemente en medio alcalino. Por adición de

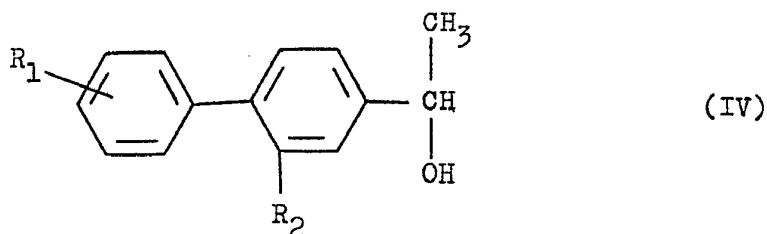
lejía de metal alcalino a una solución del éster de la fórmula I purificado o a la mezcla de reacción obtenida y por ligero calentamiento se forma la sal de metal alcalino del ácido malónico libre, a partir de la cual, por adición de un ácido más fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, se pone en libertad el correspondiente ácido α -(4-bifenilil)- γ -etilmalónico.

Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden obtenerse fácilmente de la siguiente manera:

Cetonas de la fórmula general III



son reducidas con hidruros metálicos complejos, especialmente con borohidruro de sodio, para formar carbinoles de la fórmula general IV,



pudiéndose obtener fácilmente, a partir de estos últimos compuestos, los compuestos de la fórmula general II, por ejemplo mediante reacción con hidrácidos halogenados, halogenuros de fósforo o halogenuros de tionilo.

5 Las cetonas de la fórmula general III pueden obtenerse - caso de que R_2 signifique un átomo de hidrógeno - a partir de un bifenilo adecuadamente sustituido mediante reacción con cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio anhidro.

10 Cetonas de la fórmula general III, en las que el radical R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 es un átomo de halógeno, pueden prepararse, por ejemplo, a partir de 3'-halogeno-4'-amino-acetofenonas mediante diazotación y reacción subsiguiente con benceno en presencia de lejía de
15 sosa o acetato de sodio. De este modo se preparó, por ejemplo, 4-acetil-2-cloro-bifenilo de punto de fusión 42-44°C y p. de eb. 0,1 mmHg 134-142°C. Sin embargo, estos compuestos pueden sintetizarse también mediante reacción de halogenuros de metilmagnesio con 4-ciano-2-halogeno-bifenilos
20 adecuados e hidrólisis subsiguiente de los halogenuros de cetiminmagnesio resultantes. De este modo se obtuvo, por ejemplo, el 4-acetil-2-fluor-bifenilo de punto de fusión 97-98°C.

25 Los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen - en tanto B signifique el grupo $\text{CO}-\text{CH}_3$ - valiosas pro-

propiedades farmacológicas; especialmente poseen un buen efecto antiflogístico.

Tomando en consideración su actividad antiflogística absoluta y su toxicidad se investigaron por ejemplo las siguientes sustancias:

éster etílico de ácido 2-[1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-
-acetoacético = A

éster etílico de ácido 2-[1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-etil]-
-acetoacético = B

10 y

éster etílico de ácido 2-[1-(2-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-
-acetoacético = C

Las sustancias fueron investigadas comparativamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexsudativo frente al edema con caolín y al edema con carragenina de la pata posterior de la rata así como en cuanto a su toxicidad aguda después de administración por vía oral a la rata.

20

a) Edema con caolín de la pata posterior de la rata.

La provocación del edema se efectuó correspondientemente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al

25

19-11-74

0,85% de NaCl. La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPPNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)). Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de provocarse el edema, por sonda de garganta. 5 horas después de haberse provocado el edema se compararon los valores de hinchazón promediados de los animales tratados con sustancia de ensayo con los valores obtenidos con animales testigo tratados de modo simulado. Mediante extrapolación gráfica se determinó, a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis, la dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE_{35}).

b) Edema con carragenina de la pata posterior de la rata

Para provocar el edema sirvió, de modo correspondiente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de haberse provocado el edema.

Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas

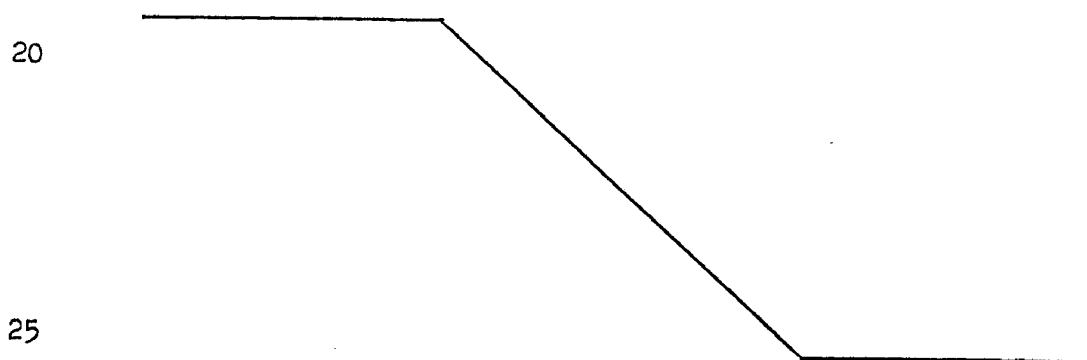
después de haberse provocado el edema. Los restantes detalles correspondían a los especificados para el edema con caolín.

5 c) Toxicidad aguda.

La DL_{50} fué determinada, después de administración por vía oral, a ratas FW 49 machos y hembras (a partes iguales) con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma de trituración en tilosa.

El cálculo de la DL_{50} se efectuó, siempre que fué posible, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

15 Los resultados logrados con estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla. Los compuestos citados superan a la conocida fenilbutazona en su efecto antiflogístico deseado.



Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema con carrage- nina DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda DL ₅₀ peroral mg/kg
A	13	11,2	12,1	1140
B	18	5,4	11,7	
C	30			
Fenil butazona	58	69	63,5	864

19-11-74

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplos de la preparación de sustancias de partida:

5

Ejemplo A

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano

Se introduce cloruro de hidrógeno durante dos
10 horas a la temperatura ambiente, con agitación, en una solución de 151 g (0,7 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etanol [p. de f. 89°C (en éter de petróleo)] en 1 litro de benceno, controlándose el progreso de la reacción mediante
15 cromatografía en capa delgada. Después de reacción total del carbinol se separa el disolvente por destilación y se obtiene con rendimiento cuantitativo el 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano.

Si se introduce bromuro de hidrógeno en el carbinol y se trabaja del mismo modo, se obtiene el 1-(2'-
20 -fluor-4-bifenilil)-1-bromo-etano con rendimiento también cuantitativo.

[Punto de fusión: 42°C (en ciclohexano)].

Ejemplo B.

25 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-cloro-etano.

A la temperatura ambiente, en una solución de 23 g (0,1 moles) de 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-etanol (p. de eb. 0,05 121-122°C) en benceno, a la que se habían agregado 14 g de sulfato de sodio anhidro, se introduce cloruro de hidrógeno durante 2 1/2 horas, controlándose el progreso de la reacción por cromatografía en capa delgada. Después de reacción total del carbinol se separa el disolvente por destilación y se obtiene con rendimiento cuantitativo el 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-cloro-etano, que solidifica al enfriar y luego funde a 43-45°C.

Ejemplo C

1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-bromo-etano.

Se introduce bromuro de hidrógeno durante 3 horas a la temperatura ambiente, con agitación, en una solución de 21,6 g (0,1 moles) de 1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-etanol (p. de f. 101-102°C) en 200 ml de benceno, a la que se habían agregado 14 g de sulfato de sodio anhidro, controlándose el progreso de la reacción por cromatografía en capa delgada. Después de reacción total del carbinol se separa el disolvente por destilación y se obtiene con rendimiento cuantitativo el 1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-bromo-etano, que después de la recristalización en éter de petróleo funde a 56-57°C.

Ejemplo D.

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-yodo-etano

5 A una solución de 16,4 g (0,11 moles) de yoduro de sodio en 150 ml de acetona absoluta se añade gota a gota, con agitación, a la temperatura ambiente una solución de 23,4 g (0,1 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-
10 etano en 50 ml de acetona absoluta, luego se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y se filtra con succión el cloruro de sodio resultante. El producto filtrado es liberado del disolvente y el residuo remanente es recogido en éter. La solución en éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente por destilación, quedando 25 g de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-yodo-etano, que
15 es sometido a tratamiento, sin purificación adicional. Calculado : I = 38,9 %. Encontrado: I : 39,9 %.

Ejemplo E

1-bromo-1-(2-fluor-4-bifenilil)-etano

20 Manteniendo una temperatura de reacción de 8 a 12°C y agitando se introduce durante dos horas bromuro de hidrógeno gaseoso seco en una solución de 109 g (0,504 moles) de 1-(2-fluor-4-bifenilil)-1-etanol [punto de fusión
25 84-85°C (en ciclohexano)] en 500 ml de benceno seco, con-

5 controlándose el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa delgada. En este caso se separa agua, que se elimina incorporando con agitación 142 g (1,0 moles) de sulfato sódico anhidro. Después de reacción completa del carbinol se filtra, se elimina por destilación el disolvente y se obtiene con rendimiento cuantitativo el 1-bromo-1-(2-fluor-4-bifenilil)-etano de punto de fusión 54-55°C (en éter de petróleo).

10 Si se introduce cloruro de hidrógeno en el carbinol y se trabaja del mismo modo, se obtiene el 1-cloro-1-(2-fluor-4-bifenilil)-etano con rendimiento también cuantitativo. Punto de fusión: 46-47°C (en éter de petróleo).

Ejemplos de la preparación de los productos finales:

15

Ejemplo 1

Ester etílico de ácido 2-(1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil)-acetoacético

20

A una solución de 2,53 g de sodio en 70 ml de etanol absoluto se añaden gota a gota, con agitación, 14,3 g (0,11 moles) de éster etílico de ácido acetoacético, se prosigue la agitación durante 30 minutos más, luego se añaden gota a gota 27,9 g (0,1 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-bromo-etano (producto bruto) y a continuación se

25

calienta a reflujo durante 30 minutos.

Después del enfriamiento se filtra con succión el bromuro de sodio resultante y se separa el disolvente desde el producto filtrado por destilación en vacío. El residuo remanente se mezcla con 250 ml de agua y luego se le recoge en éter. La solución en éter es lavada a continuación con agua, secada y liberada del disolvente, quedando un residuo líquido, al que se destila en vacío.

Se obtiene el éster arriba citado en forma de líquido incoloro de p. de eb. $0,2$ 165°C con un rendimiento de 24,5 g (75% de la teoría).

Ejemplo 2

Ester etílico de ácido 2-(1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil)-7-acetoacético

Se disuelven con agitación 42,6 g (0,28 moles) de sal sódica de éster etílico de ácido acetoacético en 200 ml de etanol absoluto, luego se añaden gota a gota 59,5 g (0,254 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano (producto bruto) y a continuación se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento se filtra con succión el cloruro de sodio resultante y a partir del producto filtrado se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo remanente se mezcla con 300 ml de agua y luego se

le recoge en éter. La solución en éter es lavada con agua, secada y liberada del disolvente, quedando un residuo líquido, que se destila en vacío.

5 Se obtiene el éster arriba citado en forma de líquido incoloro de p. de eb. $0,2$ $165-167^{\circ}\text{C}$ con un rendimiento de $61,5$ g ($73,8\%$ de la teoría).

Ejemplo 3

10 Ester etílico de ácido 2-(1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-etil)-
-acetoacético

A una solución de $2,53$ g de sodio en 70 ml de etanol absoluto se añaden gota a gota con agitación $14,3$ g ($0,11$ moles) de éster etílico de ácido acetoacético, se prosigue la agitación durante 30 minutos más, luego se añaden
15 gota a gota $25,1$ g ($0,1$ moles) de 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-cloro-etano (producto bruto) y a continuación se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento se filtra con succión el cloruro de sodio resultante y se separa el disolvente a partir del producto filtrado por destilación en vacío. El residuo remanente se mezcla con 250 ml de agua y se le recoge luego en éter. La solución en éter es lavada a continuación con agua, secada y liberada del
20 disolvente, quedando un residuo líquido, que se destila en vacío.
25

El éster arriba citado se obtiene en forma de líquido incoloro de p. de eb._{0,1} 166-168°C con un rendimiento de 24,3 g (70,5% de la teoría).

5 Ejemplo 4

Éster etílico de ácido 2-1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-etil7-acetoacético

10 A una solución de 22,8 g (0,15 moles) de sal
sódica de éster etílico de ácido acetoacético en 70 ml de
etanol absoluto se añaden gota a gota con agitación 23,4 g
(0,1 moles) de 1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano (pro-
15 ducto bruto) en 60 ml de benceno y se calienta a reflujo
durante 30 minutos. Después del enfriamiento se filtra con
succión el cloruro de sodio resultante y a partir del pro-
ducto filtrado se separa el disolvente por destilación en
vacío. El residuo remanente se mezcla con 250 ml de agua y
luego se le recoge en éter. La solución en éter es lavada
a continuación con agua, es secada y liberada del disolven-
20 te, obteniéndose 28 g (85,5% de la teoría) de producto bru-
to.

El éster etílico de ácido 2-1-(4'-fluor-4-bife-
nilil)-1-etil7-acetoacético incoloro pasa por destilación a
172°C y a una presión de 0,15 mm.

25 Ejemplo 5

Ester etílico de ácido 2- $\sqrt{1}$ -(2-fluor-4-bifenilil)-1-etil/7-
-acetoacético

5 A una solución de 5,80 g (0,252 moles) de sodio en 150 ml de etanol absoluto se añaden gota a gota, con agitación, 32,7 g (0,252 moles) de éster etílico de ácido acetoacético, se continúa agitando todavía durante 30 minutos más, se añade a continuación gota a gota la solución de 61,0 g (0,259 moles) de 1-cloro-1-(2-fluor-4-bifenilil)-etano en 150 ml de etanol absoluto y se calienta a continuación durante 12 horas a reflujo.

15 Después del enfriamiento se filtra del cloruro de sodio que se ha producido y se elimina por destilación en vacío el disolvente desde el producto filtrado. El residuo remanente se mezcla con 500 ml de agua y se recoge en éter el producto de reacción. La solución en éter se lava con agua, se seca y se libera del disolvente, quedando un residuo líquido, que se destila en vacío.

20 El producto heterogéneo, que puede obtenerse con un rendimiento de 60 g, se descompone en dos componentes por cromatografía en columna sobre 2 Kg de gel de sílice utilizando inicialmente éter de petróleo, y posteriormente de una mezcla de éter de petróleo y cloruro de metileno en una proporción en volumen de 9:1 para la elución.

25 El primer componente es, según los espectros y

el análisis elemental, éster etílico de ácido 3-(2-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de eb. 0,1 mmHg 155-165°C, punto de fusión 56,0-56,5°C (en éter de petróleo).

5 El rendimiento asciende a 13,21 g (18% de la teoría).

El segundo componente es una mezcla de los dos diastereoisómeros posibles (espectro de RMN-H) del éster etílico de ácido 2-1-(2-fluor-4-bifenilil)-1-etil-7-acetacético en una proporción cuantitativa aproximada de 1:1, de p. de eb. 0,1 mmHg 160-180°C.

10 El rendimiento asciende a 15,0 g (18% de la teoría).

$C_{20}H_{21}FO_3$ (328,38)	Calc.:	C 73,15	H 6,45
	Enc.:	C 73,40	H 6,46

15

Ejemplo 6

Ester etílico de ácido 2-1-(2-fluor-4-bifenilil)-1-etil-7-acetacético

20 Se disuelven con agitación 42,6 g (0,28 moles) de sal sódica de éster etílico de ácido acetacético en 200 ml de etanol absoluto, luego se añaden 59,5 g (0,252 moles) de 1-cloro-1-(2-fluor-4-bifenilil)-etano y a continuación se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después del en-

25 frimiento se filtra con succión el cloruro de sodio resul-

tante y a partir del producto filtrado se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo remanente se mezcla con 300 ml de agua, se recoge el producto de reacción en éter, se lava con agua la solución en éter, se seca sobre sulfato de sodio y se libra del disolvente, quedando un residuo líquido, que se destila en vacío.

Se obtiene el éster antes citado en forma de líquido incoloro de p. de eb. 0,1 mmHg 155-167°C con un rendimiento de 50,5 g (61% de la teoría).

Ejemplo 7

Acido $\sqrt{1-(2'-\text{fluor-4-bifenilil})-1\text{-etil}}$ -malónico

16,1 g de sodio se disuelven con agitación en 500 ml de etanol absoluto. A esta solución moderadamente caliente (a 40°C) se añaden 123 g (0,77 moles) de éster dietílico de ácido malónico, se agita durante 30 minutos, luego se agregan 164 g (0,7 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano en forma de producto bruto, se calienta a reflujo durante una hora, se enfría y se filtra con succión el cloruro de sodio resultante. El producto filtrado contiene el éster dietílico de ácido $\sqrt{1-(2'-\text{fluor-4-bifenilil})-1\text{-etil}}$ -malónico, que se calienta en baño María hirviendo durante 15 minutos con 400 ml de lejía de sosa al 20%, separándose la sal disódica del ácido $\sqrt{1-(2'-\text{fluor-4-bifenilil})-1\text{-etil}}$ -malónico. Por adición de 2 litros de

5 agua se obtiene una solución, que se extrae por agitación con 800 ml de éter. La solución en éter es desechada. La solución acuosa alcalina es acidificada por adición de ácido clorhídrico diluído, se recoge en acetato de etilo el ácido dicarboxílico, se separa el disolvente por evaporación y se extrae el residuo por ebullición con benceno. Se obtienen 147 g (70% de la teoría) de ácido 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil7-malónico incoloro de p. de f. 169-170°C (con descomposición). El arriba citado éster dietílico de ácido 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil7-malónico puede ser 10 preparado y aislado también del siguiente modo:

A una solución de 36 g de metilato de sodio (al 30% en metanol) en 70 ml de etanol absoluto se agregan con agitación a la temperatura ambiente, 35,2 g (0,22 moles) de 15 éster dietílico de ácido malónico, se prosigue la agitación, después de 15 minutos se añaden 46,8 g (0,2 moles) de 1-(2'-fluor-5-bifenilil)-1-cloro-etano (en forma de producto bruto) y la carga de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento se filtra con succión el cloruro de sodio separado y se libera de disolvente al producto 20 filtrado. El residuo remanente se mezcla con 500 ml de agua, luego se le recoge en éter y la solución en éter se extrae nuevamente por agitación con agua. El residuo oleoso que queda después de la evaporación del disolvente es destilado 25 en vacío. Se obtienen 50 g (70% de la teoría) de diéster de

p. de eb. 0,1 164-165°C.

Ejemplo 8

a) Acido [1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-malónico

5 2,3 g de sodio se disuelven, con agitación, en 70 ml de etanol absoluto. A la solución moderadamente caliente a aproximadamente 40°C se añaden 17,6 g (0,11 moles) de éster dietílico de ácido malónico, se agita durante 30 minutos, luego se agregan 27,9 g (0,1 moles) de 1-(4'-fluor-4-bifenilil)-
10 -1-bromo-etano en forma de producto bruto, se calienta a reflujo durante una hora, se enfría y se filtra con succión el cloruro de sodio resultante. El producto filtrado contiene el éster dietílico de ácido [1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-ma
15 lónico, que mediante separación por destilación del disolvente y subsiguiente destilación (p. de eb. 0,1 172°C p. de f. 56-57°C [en éter de petróleo] se obtiene con un rendimiento de 22 g (61,5% de la teoría)).

20 Este diéster es disuelto en 100 ml de etanol y calentado en baño María hirviendo durante 15 minutos con 50 ml de lejía de potasa al 30%. Luego se agregan 400 ml de agua y se extrae la solución con éter. La solución en éter es desechada. La solución acuosa es acidificada con ácido clorhídrico diluido y el precipitado separado es extraído
25 con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo es lavada con agua, secada y liberada del disolvente. El residuo

remanente es recristalizado en ciclohexano/acetato de etilo.

Se obtienen 13 g (86% de la teoría) de ácido $\angle 1-(4'-\text{fluor-4-bifenilil})-1\text{-etil} \angle$ -malónico de punto de descomposición 179-180°C.

Ejemplo 9

Acido $\angle 1-(2'-\text{cloro-4-bifenilil})-1\text{-etil} \angle$ -malónico

2,3 g de sodio se disuelven con agitación en 70 ml de etanol absoluto. A esta solución moderadamente caliente (40°C) se añaden 17,6 g (0,11 moles) de éster dietílico de ácido malónico, se agita durante 30 minutos, luego se agregan 25,1 g (0,1 moles) de 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-cloroetano en forma de producto bruto, se calienta durante una hora a reflujo, se enfría y se filtra con succión el cloruro de sodio resultante. El producto filtrado contiene el éster dietílico de ácido $\angle 1-(2'-\text{cloro-4-bifenilil})-1\text{-etil} \angle$ -malónico, que se obtienen separando por destilación el disolvente y por subsiguiente destilación (p. de eb. 0,1 175-177°C) con un rendimiento de 27 g (72,2% de la teoría).

23 g de este diéster son disueltos en 100 ml de etanol y calentados en baño María hirviendo durante 15 minutos con 150 ml de lejía de sosa al 20%, separándose la sal disódica del ácido $\angle 1-(2'-\text{cloro-4-bifenilil})-1\text{-etil} \angle$ -

-malónico. Por adición de 250 ml de agua se obtiene una solución, que se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El ácido dicarboxílico separado es filtrado con succión y extraído por ebullición con 100 ml de benceno.

5 Se obtienen 19 g (97% de la teoría) de ácido 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-etil-malónico incoloro, que tiene un punto de descomposición de 192°C (en ciclohexano/acetato de etilo).

10 Ejemplo 10

Acido 1-(2-fluor-4-bifenilil)-1-etil-malónico

15 11,7 g (0,51 moles) de sodio se disuelven con agitación en 500 ml de etanol absoluto. A la solución, que está a una temperatura de 40°C, se añaden 88,0 g (0,54 moles) de éster dietílico de ácido malónico, se agita durante 30 minutos, se añaden luego 142,0 g (0,51 moles) de 1-bromo-1-(2-fluor-4-bifenilil)-etano, disueltos en 500 ml de etanol absoluto, se calienta durante 2 horas a reflujo, se enfría y se filtra con succión el bromuro de sodio que se ha formado. El producto filtrado contiene el éster dietílico de ácido 1-(2-fluor-4-bifenilil)-1-etil-malónico, que es calentado durante 15 minutos en baño María en ebullición con 400 ml de lejía de sosa al 20%, separándose la sal disódica del ácido 1-(2-fluor-4-bifenilil)-1-etil-malóni-

20

25

co. Mediante adición de 3 l de agua se obtiene una solución, que se extrae por agitación con 800 ml de éter. La solución en éter se desecha. La solución acuosa alcalina es acidificada por adición de ácido clorhídrico diluído, el ácido dicarboxílico se recoge en acetato de etilo, se elimina por evaporación el disolvente y se extrae el residuo por ebullición con benceno. Después de recristalización en ciclohexano/éter etílico de ácido acético en la proporción en volumen 1:1 se obtienen 135,0 g (88% de la teoría) de ácido $\underline{1}$ -(2-fluor-4-bifenilil)-1-etil- $\underline{7}$ -malónico incoloro de punto de fusión 180°C (con descomposición).

El éster dietílico de ácido $\underline{1}$ -(2-fluor-4-bifenilil)-1-etil- $\underline{7}$ -malónico antes citado puede prepararse y aislarse también del siguiente modo:

A una solución de 36 g (aproximadamente 0,20 moles) de metilato de sodio (al 30% en metanol) en 70 ml de etanol absoluto se añaden con agitación a temperatura ambiente 35,2 g (0,22 moles) de éster dietílico de ácido malónico, se continúa agitando, se añaden, después de 15 minutos, 46,8 g (0,20 moles) de 1-cloro-1-(2-fluor-4-bifenilil)-etano y se calienta durante 3 horas a reflujo la mezcla de reacción. Después del enfriamiento se filtra con succión el cloruro sódico separado y se libera del disolvente el producto filtrado. El residuo remanente se mezcla con 500 ml de agua, se le recoge a continuación en éter, y la

solución en éter se extrae de nuevo por agitación con agua.
El residuo oleoso remanente después de la evaporación del
disolvente es sometido a destilación en vacío. Se obtienen
50 g (70% de la teoría) de diéster de p. de eb. 0,1 mmHg
166-167°C.

5

Ejemplo 11

Acido $\sqrt{1-(2\text{-cloro-4-bifenilil})-1\text{-etil}}$ -malónico

10

Preparado análogamente al Ejemplo 10 a partir
de 1-cloro-1-(2-cloro-4-bifenilil)-etano.

Rendimiento: 61% de la teoría, punto de fusión:
170-171°C (con descomposición).

15

Ejemplo 12

Acido $\sqrt{1-(2,2'\text{-difluor-4-bifenilil})-1\text{-etil}}$ -malónico

20

Preparado análogamente al Ejemplo 10 a partir
de 1-cloro-1-(2,2'-difluor-4-bifenilil)-etano con un rendi-
miento de 42% de la teoría.

Punto de fusión: 137-138°C (en benceno/ciclohe-
xano en proporción en volumen 1:1).

Ejemplo 13

25

Acido $\sqrt{1-(2\text{-bromo-4-bifenilil})-1\text{-etil}}$ -malónico

Preparado análogamente al Ejemplo 10 a partir de 1-cloro-1-(2-bromo-4-bifenilil)-etano.

Rendimiento: 54% de la teoría, punto de fusión: 177°C (con descomposición).

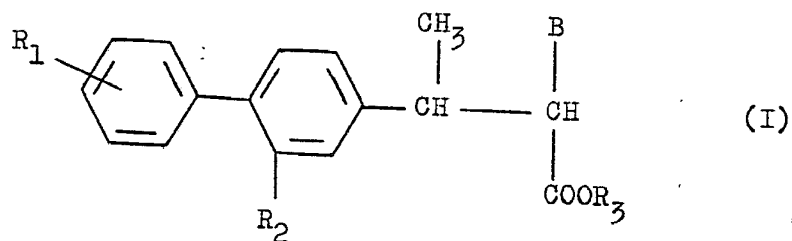
5 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, y la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

10 La presente solicitud que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, el 18 de Diciembre de 1.972, No. P 22 61 912.1 y 5 de Enero de 1.973, No. P 23 00 402.6, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20 - REIVINDICACIONES -

25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1.^a.- Procedimiento para la preparación de ácidos malónicos, ésteres de ácidos malónicos y ésteres de ácidos β-cetocarboxílicos de la fórmula general I

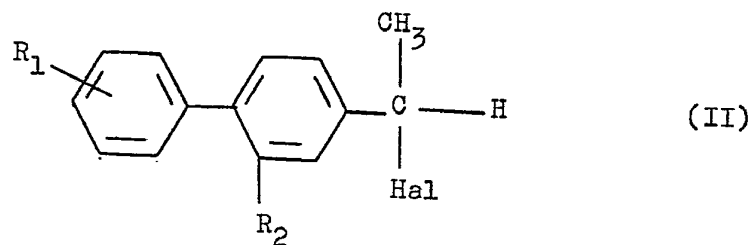


10

en la que R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan átomos de halógeno, o uno de estos radicales significa un átomo de hidrógeno, B significa el grupo

15 $\overset{\text{O}}{\parallel}$
 -COOR₃ ó -C-CH₃, y R₃ significa un grupo alcohol o aralcoholo o, caso de que B represente también el grupo -COOR₃, significa también un átomo de hidrógeno, caracterizado por que un 1-(4-bifenilil)-1-halogenoetano de la fórmula general II,

20



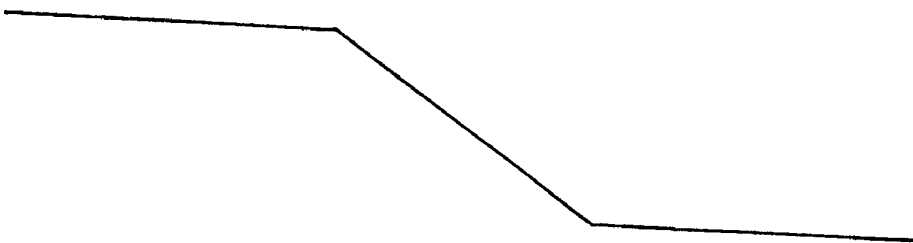
25

en la que los radicales R_1 y R_2 son como inicialmente de-
finidos, y Hal significa un átomo de halógeno, es hecho
reaccionar con una sal de metal alcalino o con una sal al-
coximagnésica de un éster de ácido acetoacético o de un
éster de ácido malónico.

5
2^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con
la sal sódica o potásica o la sal etoximagnésica de un és-
ter de ácido malónico o de un éster de ácido acetoacético
10 en presencia de un disolvente orgánico a temperaturas en-
tre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente y,
eventualmente, se saponifica a continuación un éster de áci-
do malónico obtenido comprendido en la fórmula general I,
para formar un ácido malónico que esté comprendido en la
15 fórmula general I.

3^a.- Procedimiento para la preparación de
ácidos malónicos, ésteres de ácidos malónicos y ésteres de
ácidos β -cetocarboxílicos.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria
que antecede, y para los fines que se han especificado.



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

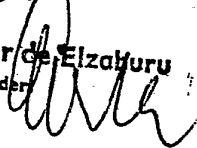
5

Madrid,

P.A.

80 NOV. 1974

Oscar de Elzaburu
Por Poder



10

15

20

25

19-11-74
IGF.