

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 06021

(54) Obtention de Metbufene par synthèse malonique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 59/84; A 61 K 31/19.

(22) Date de dépôt..... 5 avril 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 40 du 7-10-1983.

(71) Déposant : PIERRE FABRE SA. — FR.

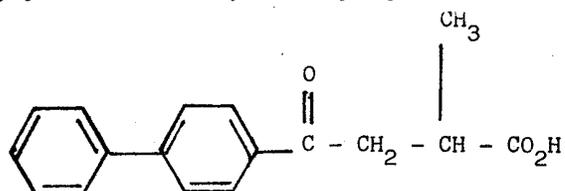
(72) Invention de : Henri Cousse, Gilbert Mouzin, Jean-Pierre Rieu et Alain Duflos.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jean-Pierre Doat,
17, av. Jean-Moulin, 81106 Castres Cedex.

La présente invention, réalisée au Centre de Recherche Pierre FABRE, concerne un nouveau procédé de préparation du Metbufene.

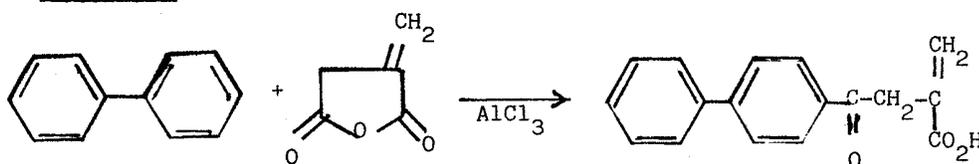
Le Metbufene est la dénomination commune internationale de l'acide para biphénylyl-4 oxo-4 méthyl-2 butyrique de formule :



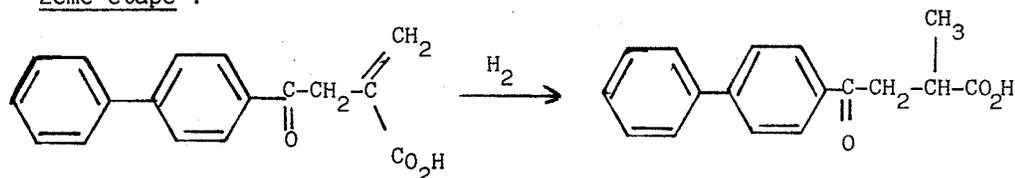
5 Ce composé chimique est utile en thérapeutique.

Selon la technique antérieure, ce composé était préparé en deux étapes par acylation du biphenyle par l'anhydride itaconique et réduction de la double liaison méthylénique.

1ère étape :



10 2ème étape :



L'objet de la présente invention concerne un nouveau procédé de préparation du Metbufene caractérisé en ce que l'on condense du bromo-acétyl-4

biphényle sur le carbanion du méthyl malonate d'éthyle au sein d'un solvant organique.

Le diester intermédiaire est saponifié en acide p-biphénylyl-4 oxo-4 méthyl-2 carboxy-2 butyrique puis par décarboxylation on obtient le

5 Metbufene.

Selon une autre caractéristique de l'invention, le bromacétyl-4 biphényle et le carbanion du méthylmalonate d'éthyle sont utilisés en quantité stoechiométrique.

Selon une autre caractéristique de l'invention, la condensation du

10 bromacétyl-4 biphényl sur le carbanion du méthyl malonate d'éthyle est effectuée dans l'hexaméthyl phosphorotriamide (HMPT).

Selon une autre caractéristique de l'invention, le carbanion du méthyl malonate d'éthyle est préparé par sodation du méthyl malonate d'éthyle par l'hydrure desodium au sein de l'HMPT.

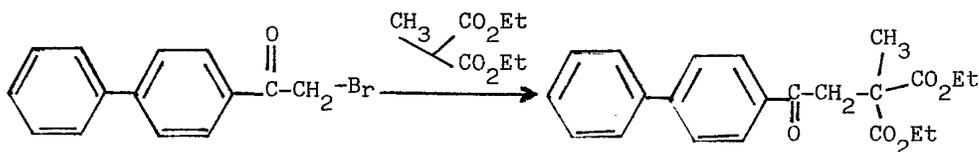
15 Selon une autre caractéristique de l'invention, le diester intermédiaire obtenu est saponifié en acide p-biphénylyl-4 oxo-4 méthyl-2 carboxy-2 butyrique par de la soude.

Selon une autre caractéristique de l'invention, l'acide p-biphénylyl-4 oxo-4 méthyl-2 carboxy-2 butyrique est décarboxylé par chauffage en

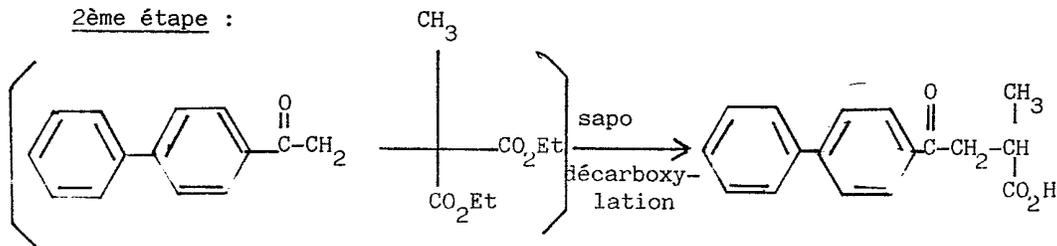
20 milieu acide au sein de la décaline pour obtenir le Metbufene.

Le nouveau procédé de préparation du Metbufene selon la présente invention peut être schématisé de la façon suivante :

1ère étape :



2ème étape :



25 Mode opératoire

Préparation du Metbufene

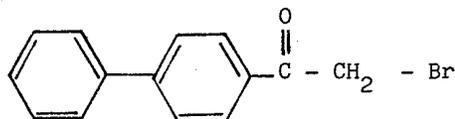
- 3 -

a) Préparation du bromacétyl-4 biphényle

Dans un ballon de 5 litres, on ajoute par fraction 280 g (2,1 moles) de chlorure d'aluminium anhydre à une solution de 308 g (2 moles) de biphényle et de 180 ml (415 g ou 2,03 moles) de bromure de bromacétyle dans 1,2 litres de chlorure de méthylène; le milieu réactionnel est refroidi par un bain de glace.

Le bain de glace est maintenu 3 h après addition du chlorure d'aluminium, puis le mélange réactionnel est hydrolysé de manière habituelle. Le bromacétyl-4 biphényle est extrait au chlorure de méthylène, lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium en présence de noir animal.

Après filtration, le mélange est évaporé jusqu'à siccité; les cristaux obtenus sont repris dans 4 litres d'hexane, on récupère après filtration 403 g de produit (Rendement 73 %) de formule :



Formule brute : C₁₄ H₁₁ Br O

Masse moléculaire : 275,15

Cristaux : blancs

Point de fusion : 127°C

Spectre IR (KBr) : ν C=O. 1685 cm⁻¹

b) Préparation de l'acide p-biphénylyl-4,oxo-4 méthyl-2 carboxy-2**butyrique**

Dans un ballon de 500 ml, on ajoute par fractions, 3 g (0,1 mole) d'hydrure de sodium à 80 %, à une solution de 17,4 g (0,1 mole) de méthyl malonate d'éthyle dans 200 ml de HMPT.

Il se produit un dégagement d'hydrogène, la solution se colore et la température s'élève vers 35°C.

Lorsque la sodation est terminée (fin du dégagement gazeux), on ajoute par fraction 27,5 g (0,1 mole) de bromacétyl-4 biphényle, le milieu réactionnel se colore en rouge-sang.

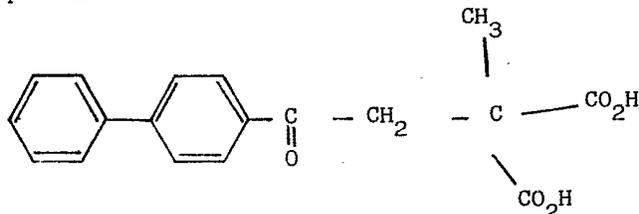
Laisser 2 heures sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans l'eau et l'on extrait 3 fois à l'éther.

La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. On récupère 36 g d'une huile jaune (diester). Rendement quantitatif. Les 36 g de diester sont portés à reflux 1 heure dans un mélange de 500 ml d'alcool à 95° GL et 250 ml de soude (N).

L'alcool est évaporé sous pression réduite, la phase aqueuse est acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique (N).

Extraire 3 fois à l'acétate d'éthyle, laver à l'eau et sécher sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation, on récupère 29 g

5 de produit de formule :



Formule brute : $C_{18} H_{16} O_5$

Masse moléculaire : 312,32

Cristaux : blancs

Point de fusion : 220°C

¹⁰Chromatographie sur plaque :

- support : gel de silice 60 F 254 Merck

- solvant : chloroforme - méthanol 85/15

- révélation : UV et iode

- Rf : 0,1

¹⁵IR (KBr) : ν C=O cétone 1680; ν C=O acide 1740cm⁻¹

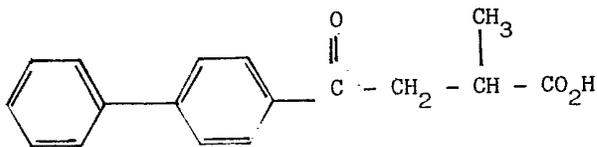
^{RMN} (DMSO d_6 δ /TMS) : 1,5 (s, 3H, CH_3) ; 3,6 (s, 2H, CH_2) et 7,3 - 8,1 (m, 9H aromatiques).

c) Préparation de l'acide p-biphénylyl-4 oxo-4 méthyl-2 butyrique (Metbufene)

²⁰ Les 29 g d'acide p-biphénylyl-4 oxo-4 méthyl-2 carboxy-2 butyrique sont portés 1 heure au reflux dans une solution de 100 ml de décaline contenant 10 ml d'acide chlorhydrique concentré.

Laisser revenir à température ambiante, le Metbufene cristallisé est récupéré par filtration et lavé à l'éther isopropylique. On récupère

²⁵ 19 g (Rendement 71 % à partir du bromacétyl-4 biphenyle) de Metbufene de formule :



Formule brute : $C_{17} H_{16} O_3$

REVENDEICATIONS

- 1) Procédé de préparation de l'acide p-biphénylyl-4 oxo-4 méthyl-2 butyrique (Metbufene) caractérisé en ce que l'on condense du bromacétyl-4 biphényle sur le carbanion du méthyl malonate d'éthyle au sein d'un solvant organique.
- 5 Le diesters intermédiaire obtenu est saponifié en acide p-biphényl-4 oxo-4 méthyl-2 carboxy-2 butyrique qui est décarboxylé pour obtenir le Metbufene.
- 2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le bromacétyl-4 biphényle et le carbanion du méthyl malonate d'éthyle sont utilisés en 10 quantité stoechiométrique.
- 3) Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la condensation du bromacétyl-4 biphényle sur le carbanion du méthylmalonate d'éthyle est effectué dans l'hexaméthyl phosphorotriamide (HMPT).
- 4) Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le 15 carbanion du méthylmalonate d'éthyle est préparé par sodation du méthylmalonate d'éthyle par l'hydrure de sodium au sein de l'HMPT.
- 5) Procédé selon les revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le diester intermédiaire obtenu est saponifié en acide p-biphénylyl-4 oxo-4 méthyl-2 carboxy-2 butyrique par de la soude.
- 20 6) Procédé selon les revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'acide p-biphényl-4 oxo-4 méthyl-2 carboxy-2 butyrique est décarboxylé par chauffage en milieu acide au sein de la décaline pour obtenir le Metbufene.
- 7) le Metbufene obtenu par la mise en oeuvre du procédé selon les 25 revendications 1 à 6, utile comme médicament.