



270558

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO ALQUILBENZOICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

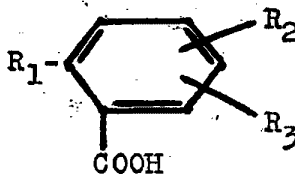
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la preparación de nuevos derivados del ácido alquilbenzoico y a las sales aceptables en farmacia de dichos derivados con bases.

Se ha descubierto ahora que los compuestos de la

5. fórmula general



I

10.

270558



- en la que  $R_1$  representa un radical alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, ariloxi o aciloxi, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxilo,  $R_2$  representa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alkilo; y  $R_3$  representa un radical carboxialcoxi-alkilo, alcoxi-alkilo, cicloalcoxi-alkilo, alqueni-oxi-alkilo, alquini-oxi-alkilo, haloalcoxi-alkilo, hidroxialcoxi-alkilo o aralcoxi-alkilo (en cuyo caso el átomo de oxígeno ligado etéreamente en estos radicales puede estar reemplazado por S, SO o  $SO_2$ ) y además un radical hidroxialquilo, aciloxialquilo, aciltioalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, hetero-ioxialquilo o heterotioalquilo,
5. y las sales atóxicas y farmacéuticamente aceptables de los mismos con bases, como por ejemplo hidróxidos alcalinos o sea hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido amónico, y aminas, como por ejemplo dimetilamina, trietilamina y trietanolamina, poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad analgésica y/o diurética.
10. Los compuestos de la fórmula I son especialmente útiles como agentes analgésicos de acción rápida y baja toxicidad, Pueden administrarse por vía oral en forma
15. del ácido libre o de las sales que se han indicado antes, por ejemplo en forma de cápsulas o tabletas que contengan de unos 150 mg a unos 300 mg de sustancia activa. De esas cápsulas o tabletas se toman una o dos a intervalos, por ejemplo de 4 horas, para aliviar los dolores. Los nuevos
20. agentes analgésicos de este invento pueden administrarse
25. 30.

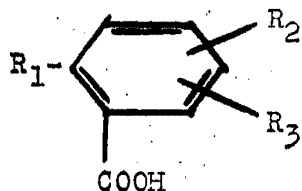


también por vía parenteral, en forma del ácido libre o en forma de sus sales.

Los compuestos de la fórmula general I pueden emplearse también como diuréticos. En consecuencia, con el mismo compuesto puede lograrse un efecto doble.

Los compuestos preferidos de la fórmula general I según este invento quedan englobados por la fórmula siguiente, más específica:

10.



Ia

15. en la que  $R_1$  representa un radical de alcoxi inferior, como por ejemplo un radical metoxi o etoxi, un radical fenoxi o un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo, pero de preferencia un átomo de cloro,
20.  $R_2$  representa un radical alkilo inferior, como por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, o bien hidrógeno, y
25.  $R_3$  representa un radical de alcoximetilo inferior, como por ejemplo un radical metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, butoximetilo, pentoximetilo o hexoximetilo; un radical carboximetoximetilo; un radical alquenoximetilo inferior, en particular un radical aliloximetilo; un radical alquinoximetilo inferior, en particular un radical propargiloximetilo;
- 30.



270556

- un radical cicloalcoximetilo inferior, en particular un radical ciclopentoximetilo; un radical haloalcoximetilo inferior, en particular un radical 2-cloro-etoximetilo; un radical
5. hidroxialkilo inferior, en particular un radical hidroximetilo; un radical hidroxialcoximetilo inferior, en particular un radical 2,3-dihidroxioproximetilo; un radical fenilalcoximetilo inferior, en particular un radical
10. benciliximetilo; un radical alquiltiometano inferior, en particular un radical etiltiometano; o un radical alkilsulfonilmetano inferior, en particular un radical etilsulfonilmetano.
15. Igualmente preferidas son las sales atóxicas y farmacéuticamente utilizables de dichos ácidos con bases, como por ejemplo hidróxido alcalinos como el hidróxido sódico y el hidróxido potásico.
- Para preparar los compuestos de la fórmula general
20. I, se hacen reaccionar alcoholatos o mercaptidas apropiados con un derivado halometílico de un derivado apropiado del ácido benzoico. Esta reacción se efectúa ventajosamente a temperatura elevada y en presencia de un disolvente, por ejemplo a la temperatura de ebullición del correspondiente
25. alcohol o mercaptano. El derivado deseado de ácido metilbenzoico se obtiene según la ecuación reaccional siguiente:





270558

$X_2$  es un átomo de azufre o de oxígeno y  
 $R_4$  es hidrógeno o un metal alcalino, como por ejemplo sodio o potasio, así como  $NH_4^+$ , un grupo alquilamino o un grupo alquilo, como por ejemplo el radical metilo o etilo.

5.

Si en el procedimiento anterior  $R_4$  representa un grupo alquilo, el ácido libre de la fórmula general IV puede obtenerse por saponificación e hidrólisis. A veces es más ventajoso que en la realización del primer procedimiento el compuesto de la fórmula general II no se emplee en forma de ácido libre, sino en forma de un éster apropiado.

10.

En esta memoria, la expresión "inferior", por ejemplo "alquilo inferior", representa por lo general un grupo con 1 a 6 átomos de carbono.

15.

Numerosos compuestos de la fórmula general II que entran en consideración como materiales de partida para el procedimiento de este invento, son ya conocidos y otros pueden prepararse de manera análoga.

20.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento, pero sin limitarlo. En estos ejemplos, las partes significan partes en peso y, donde no se indique otra cosa, la relación entre las partes en peso y los volúmenes es la misma que la de los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados centígrados.

25.

EJEMPLO 1.

Acido 2-metoxi-5-etoximetilbenzoico

Se prepara una solución de etilato sódico a base de 1,3 partes de sodio y 100 volúmenes de etanol. Esta solución se trata con 10 partes de ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico en 50 volúmenes de etanol. Se agita la mezcla, se

30.

270558



- la hierve en reflujo durante 4 horas y se la concentra en vacío. El residuo se recoge en 100 volúmenes de agua y se acidifica a rojo congo con ácido clorhídrico concentrado. El aceite que se separa se extrae por dos veces con 100 partes de acetato de etilo cada vez y el extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro. El sulfato sódico se separa por filtración y el filtrado se concentra en vacío. El residuo amarillo cristaliza con el reposo en el refrigerador. El producto bruto se recrystaliza por disolución en el volumen más pequeño posible de acetato etílico caliente y tratamiento consecutivo con éter de petróleo el ácido 2-metoxi-5-etoximetilbenzoico así obtenido funde a 53-54°. El rendimiento es de 3,5 partes.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 2.

15. Sal sódica del ácido 2-metoxi-5-metoximetilbenzoico

- Se hierven en reflujo durante 12 horas 10 partes de éster metílico del ácido 2-metoxi-5-metoximetilbenzoico con 100 volúmenes de hidróxido sódico al 10%. Se enfría la mezcla reaccional se ajusta a pH congo con ácido clorhídrico y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra, el residuo oleoso se disuelve en etanol y se trata con la cantidad equivalente de sodio en etanol. Concentrando la mezcla, cristaliza la sal sódica del ácido 2-metoxi-5-metoximetilbenzoico. Después de recrystalización en etanol al 95%, la sal funde a 277-278°. El rendimiento es de 6 partes.
- 20.
- 25.

E J E M P L O 3.

- Sal sódica del ácido 2-metoxi-5-isopropoximetilbenzoico

- Se prepara una solución de isopropilato sódico a base de 1,3 partes de sodio y 100 volúmenes de alcohol iso-
- 30.

270558



- propílico. Esta solución se trata con 10 partes de ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico en 50 volúmenes de alcohol isopropílico. Se agita la mezcla, se la hierve en reflujo durante 4 horas y se la concentra en vacío. El residuo se suspende en 100 volúmenes de agua y se acidifica a rojo congo con ácido clorhídrico concentrado. El aceite que se separa se extrae por dos veces con 100 volúmenes de acetato etílico cada vez y se seca el extracto sobre sulfato sódico anhidro.
5. El sulfato sódico se separa por filtración y el filtrado se concentra en vacío. El residuo amarillo se disuelve en 500 volúmenes de etanol y se trata con una solución de 1,9 partes de hidróxido sódico en 100 volúmenes de etanol al 95%. La solución resultante se concentra en vacío y el residuo cristalino se recrystaliza en el volumen más pequeño posible de etanol al 95%. Las 4 partes de sal sódica del ácido 2-metoxi-5-isopropoximetilbenzoico que así se obtienen funden a 275-276°.
10. 15.

EJEMPLO 4.

Sal sódica del ácido 2-metoxi-5-n-butoximetilbenzoico

20. 10 partes de ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico en 200 volúmenes de alcohol n-butílico se hierven en reflujo durante 4 horas con una solución de butilato sódico en n-butanol (1,3 partes de sodio en 150 volúmenes de n-butanol) y se termina la elaboración de la mezcla reaccional en la forma descrita en el ejemplo 3. Se obtienen 4
25. partes de la sal sódica del ácido 2-metoxi-5-n-butoximetilbenzoico, que, después de recrystalización en una mezcla de etanol y éter en la relación 1:1, funde a 280-281°.

270558



EJEMPLO 5.

Acido 3-carboxi-4-metoxibenciloxiacético

a) Ester metílico del ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico

5. Se disuelven en 1200 volúmenes de metanol 300 partes de ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico. En la solución resultante se introduce hasta saturación (al cabo de unas 3 horas) ácido clorhídrico gaseoso, a una velocidad tal que el metanol hierva débilmente en reflujo. Se deja reposar la mezcla reaccional hasta el día siguiente. El precipitado cristalino, que es el éster metílico del ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico, se separa por filtración, se lava con pequeñas cantidades de metanol enfriado por hielo y se seca.

10. Funde a 64-65° y el rendimiento es de 277 partes (86,3%).

b) Ester etílico del ácido 3-carbometoxi-4-metoxibenciloxiacético

15. 2,3 partes de sodio se disuelven en 150 volúmenes de etanol y se tratan con 10,4 partes de éster etílico del ácido glicólico. Se agita la mezcla y se la calienta a 50° durante 15 minutos. A continuación se concentra la

20. mezcla hasta sequedad, se la recoge en 100 volúmenes de carbonato dietílico y después se la trata de una vez con una solución de 23 partes de éster metílico del ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico en 100 volúmenes de carbonato dietílico. Se calienta la mezcla hasta 100° y se la hierve

25. en reflujo y con agitación durante 5 horas. Luego se concentra en vacío la mezcla reaccional, se añaden 200 volúmenes de agua, se ajusta el pH de la mezcla a rojo congo y se la extrae con éter. La capa etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra. El éster etílico del ácido 3-carbo-

30. metoxi-4-metoxi-benciloxiacético resultante se destila

270558



a 170-175° y 0,4 mm de Hg. El rendimiento es de 7 partes (25%).

c) Acido 3-carboxi-4-metoxibenciloxiacético

5. Se hierven en reflujo durante 4 horas, con 40 volúmenes de hidróxido códico 2,5-n, 7 partes de ester etílico del ácido 3-carbometoxi-4-metoxibenciloxiacético. Se enfría la mezcla y se la acidifica a rojo congo con ácido clorhídrico concentrado. En el enfriamiento cristaliza el ácido 3-carboxi-4-metoxibenciloxiacético, que es blanco. Después de recristalización en etanol diluida, el producto funde a 135-137°. El rendimiento es de 4,5 partes (75%).
- 10.

EJEMPLO 6.

Sal sódica del ácido 2-metoxi-5-aliloximetilbenzoico

15. Se agita y hierve en reflujo durante 7 horas una mezcla de sal sódica de alcohol alílico preparada por disolución de 1,15 partes de sodio en 100 volúmenes de alcohol alílico, y 10 partes de ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico en 75 volúmenes de alcohol. Se termina la elaboración de la mezcla reaccional en la forma descrita en el ejemplo 3. El producto
20. bruto de la reacción se disuelve para la recristalización en el volumen mínimo de etanol a 60° y luego se trata con éter hasta que se inicia enturbiamiento. La sal sódica del ácido 2-metoxi-5-aliloximetilbenzoico que cristaliza se separa por filtración; funde a 265-266°. El rendimiento es de 6 partes.

25. EJEMPLO 7.

Acido 2-metoxi-5-propargiloximetilbenzoico

30. Se prepara una solución de propargilato sódico a base de 1,3 partes de sodio y 100 volúmenes de alcohol propargílico. Esta solución se trata con 10 partes de ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico en 50 volúmenes de alcohol

270558



5. propargílico. Se agita la mezcla, se la hierve en reflujo durante 7 horas y se la concentra en vacío. El residuo se disuelve en 200 volúmenes de agua y se acidifica a pH 3,5 con ácido clorhídrico concentrado. El aceite que se separa se extrae con éter y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el éter y se hace cristalizar el ácido 2-metoxi-5-propargiloximetilbenzoico. Después de recristalización en una mezcla de etanol y éter de petróleo en la relación 9:1, el producto funde a 70°. El rendimiento es de 7 partes.

10. EJEMPLO 8.

Sal sódica del ácido 2-metoxi-5-ciclopentiloximetilbenzoico

15. Se disuelven 1,2 partes de sodio en 150 volúmenes de ciclopentanol. Esta mezcla se trata con una solución de 10 partes de ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico en 50 volúmenes de ciclopentanol. Se agita y hierve en reflujo la mezcla durante 7 horas y se la acaba de elaborar por el método descrito en el ejemplo 3. El producto bruto de la reacción se recristaliza del volumen mínimo de etanol al 95%. Funde a 296°. El rendimiento es de 3 partes.

20. EJEMPLO 9.

Sal sódica del ácido 2-metoxi-5-(beta-cloroetoximetil)-benzoico

25. Se prepara una solución del correspondiente cloroetilato a base de 1,15 partes de sodio y 150 volúmenes de 2-cloro-etanol. Esta solución se trata con 10 partes de ácido 2-metoxi-5-cloro-metilbenzoico en 100 volúmenes de benceno. Se agita la mezcla, se la hierve en reflujo durante 6 horas y se la concentra en vacío. El residuo se disuelve en 200 volúmenes de agua y se acidifica a pH 3-3,5 con ácido

270558



clorhídrico concentrado. El aceite que se separa se extrae con éter y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se destila el éter y el aceite resultante, ácido 2-metoxi-5-(beta-cloroetoximetil)-benzoico, se disuelve en alcohol y se trata con la cantidad equivalente de hidróxido sódico en etanol al 95%. Se concentra la mezcla y así cristaliza la sal sódica del ácido 2-metoxi-5-(beta-cloroetoxi-metil)-benzoico. Después de recristalización en una mezcla de etanol y metanol en la relación 2:1, el producto funde a 250-251°. El rendimiento es de 3 partes (25-26%).

E J E M P L O 10.

Sal sódica del ácido 2-metoxi-5-benciloxibenzoico

Una solución de 10 partes de ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico en 100 volúmenes de benceno, se trata con una solución de 1,2 partes de sodio en 150 volúmenes de alcohol bencílico. Se agita la mezcla, se la hierve en reflujo durante 10 horas y se la acaba de elaborar de la manera descrita en el ejemplo 3. La sal sódica bruta del ácido 2-metoxi-5-benciloximetilbenzoico se recristaliza en el volumen mínimo de etanol caliente al 95%. La sal sódica pura funde a 279-280°. El rendimiento es de 7 partes.

E J E M P L O 11.

Acido 2-etoxi-5-etoximetilbenzoico

Una solución de 10 partes de ácido 2-metoxi-clorometilbenzoico en 100 volúmenes de benceno se trata con una solución de etilato sódico, a base de 1,3 partes de sodio y 100 volúmenes de etanol. Se agita la mezcla se la hierve en reflujo durante 7 horas y se la acaba de la manera descrita en el ejemplo 1. El ácido 2-etoxi-5-etoximetilbenzoico bruto se recristaliza en una mezcla de acetato etílico y éter



de petróleo en la relación 3:1. El ácido puro funde a 46-48°. El rendimiento es de 7,5 partes.

EJEMPLO 12.

Sal sódica del ácido 2-fenoxi-5-etoximetilbenzoico

5. a) Síntesis de los materiales de partida

La 2-cloro-5-metilacetofenona se obtiene por una reacción de Friedel-Crafts según el procedimiento de Mayer y Freund (Ber. 55, 2052). Destila a 99-100° bajo presión de 0,8 mm de Hg,  $n_D^{24}$  1,5423.

10. El ácido 2-cloro-5-metilbenzoico se obtiene por oxidación de 2-cloro-5-metilacetofenona con hipobromito sódico por el procedimiento descrito en "Organic Synthesis", Coll. Vol. II, 428, para la preparación del ácido beta-naftoico. Funde a 163-164°. Claus (J. Prakt. Chem. [2] 46, 27) obtiene este mismo compuesto por oxidación de la 2-cloro-5-metil-acetofenona con permanganato potásico o ácido nítrico diluido. Punto de fusión de la literatura, 167°.

15. El ácido 2-fenoxi-5-metilbenzoico se prepara según Ullmann. Se hace reaccionar la sal potásica del ácido 2-cloro-5-metilbenzoico con fenolato potásico en exceso de fenol (véase H. Stetter y G. Duve, "Chem. Ber" 87, 1699, 1954) para producir ácido 2-fenoxi-5-metilbenzoico bruto con punto de fusión de 85-90°. Este producto bruto se hierve en reflujo durante 72 horas con una mezcla de metanol, bicloruro de etileno y una pizca de ácido sulfúrico (véase Clinton y Laskowski, "J. Am. Chem. Soc." 70, 3136, 1948), con lo que se obtiene el éster metílico del ácido 2-fenoxi-5-metilbenzoico que hierve a 141-142° bajo presión de 0,3 mm de Hg.

20.

25.



5. El éster metílico del ácido 2-fenoxi-5-bromometilbenzoico se prepara por bromación de éster metílico del ácido 2-fenoxi-5-metilbenzoico con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono. El producto bruto se disuelve en benceno y se filtra por una columna cargada de óxido de aluminio. El benceno se evapora en vacío y queda un residuo oleoso de éster metílico del ácido 2-fenoxi-5-bromometilbenzoico.

10. b) Sal sódica del ácido 2-fenoxi-5-etoximetilbenzoico

15. Se prepara una solución de etilato sódico a base de 0,69 partes de sodio en 100 volúmenes de etanol. Esta solución se trata con 10 partes de éster metílico del ácido 2-fenoxi-5-bromometilbenzoico en 100 volúmenes de benceno.

20. Se agita la mezcla reaccional y se la hierve en reflujo durante 10 horas. Luego se la enfría, se la diluye con 200 volúmenes de agua y se la acidifica a rojo congo con ácido clorhídrico concentrado. Se extracta con éter la mezcla reaccional y el extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro. Por concentración en vacío se separa un aceite, que se aparta y se hierve en reflujo con 75 volúmenes de hidróxido sódico al 10% durante 6 horas. A continuación se enfría la mezcla hasta 10°, se la acidifica a rojo congo con ácido clorhídrico y se la extrae con éter. La solución

25. etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra para producir 35 partes de un residuo oleoso de ácido 2-fenoxi-5-etoximetilbenzoico. Se disuelve el aceite en 50 volúmenes de etanol y se le trata con la cantidad

30. equivalente (0,9 partes) de hidróxido sódico en 50 volúmenes de etanol al 95%. Se concentra la solución y con ello



se obtiene, en forma de residuo amarillento, la sal sódica del ácido 2-fenoxi-5-etoximetilbenzoico. Después de recristalización en etanol, el producto funde a 216-217°. El rendimiento es de 6 partes.

5. EJEMPLO 13.

Acido 2-metoxi-5-hidroximetilbenzoico

- Se hierven en reflujo durante 3 horas, con 100 volúmenes de hidróxido sódico al 10%, 10 partes de ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico. La mezcla resultante se enfría y se acidifica a rojo congo con ácido clorhídrico concentrado. El aceite que se separa se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra hasta volumen reducido. El residuo cristaliza a la temperatura de 0° en algunas horas y es recristalizado en benceno. El cristalizado que es ácido 2-metoxi-5-hidroximetilbenzoico, funde a 90-91°. El rendimiento es de 4 partes (48%).

EJEMPLO 14.

Sal potásica del ácido 2-metoxi-5-etoximetilbenzoico

- 84,4 partes de ácido 2-metoxi-5-etoximetilbenzoico, preparado según el ejemplo 1, se disuelven en 200 volúmenes de etanol. Esta solución se trata con la cantidad equivalente de hidróxido potásico en 200 volúmenes de etanol al 95%. Se concentra la mezcla en vacío y con ello se separa la sal potásica, blanca, del ácido 2-metoxi-5-etoximetilbenzoico. Después de recristalización en alcohol isopropílico, el producto funde a 191-192°. El rendimiento es de 75 partes (82,5%).

EJEMPLO 15.

Acido 2-cloro-5-hidroximetilbenzoico

30. a) Síntesis de los materiales de partida



270558

5. El éster metílico del ácido 2-cloro-5-metilbenzoico se prepara a base de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico según el ejemplo 13a) por ebullición en reflujo durante 3 días con una mezcla de metanol, bicloruro de etileno y una pizca de ácido sulfúrico (Clinto y Laskowski, "J. Am. Chem. Soc.", 70, 3136 - 1948 -). Se recoge la fracción que hierve a 90° bajo presión de 1,2 mm de Hg. Tiene un  $n_D^{25}$  de 1,5335.

10. El éster metílico del ácido 2-cloro-5-bromometilbenzoico se prepara por bromación del éster metílico del ácido 2-cloro-5-metilbenzoico con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono. Se evapora el tetracloruro de carbono y se recoge el residuo en benceno. La solución se filtra por una columna cargada de óxido de aluminio neutro y se elimina el benceno del eluato. El residuo es un aceite amarillo y viscoso.

15. b) Acido 2-cloro-5-hidroximetilbenzoico  
Se hierven en reflujo 5 partes de éster metílico del ácido 2-cloro-5-bromometilbenzoico con 25 volúmenes de lejía sódica al 10% durante 3 horas y la solución resultante se acidifica a pH 3,5 con ácido clorhídrico concentrado. El ácido desprendido se extrae con éter y los extractos se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el éter y se obtiene así el ácido 2-cloro-5-hidroximetilbenzoico, en forma de cristales blancos. Después de recristalización en etanol al 95%, el producto funde a 158-160°. El rendimiento es de 2,3 partes (66,6%).

20. E J E M P L O 16.

Acido 2-etoxi-5-hidroximetilbenzoico

30. Se hierven en reflujo durante 6 horas 21 partes de ácido 2-etoxi-5-clorometilbenzoico con 100 volúmenes de



- lejía sódica al 10%. La mezcla resultante se enfría y se acidifica a rojo Congo con ácido clorhídrico concentrado. El aceite que se separa se extrae con acetato de etilo y se seca sobre sulfato sódico anhidro. La solución seca
5. de acetato de etilo, se concentra luego hasta formar un residuo siruposo, que después de varias horas a temperatura de 0° se solidifica en forma de cristales. Los cristales blancos del ácido 2-etoxi-5-hidroximetilbenzoico se recristalizan en una mezcla de acetato de etilo y éter en la
10. relación 9:1. El compuesto funde a 48-50°. El rendimiento es de 9 partes (46%).

E J E M P L O 17.

Acido 2-cloro-5-(n-butoximetil)-benzoico.

a) Síntesis de los materiales de partida

15. El éster metílico del ácido 2-cloro-5-n-butoximetilbenzoico, se prepara hirviendo una mezcla de n-butilado sódico con el éster metílico del ácido 2-cloro-5-bromometilbenzoico (según el ejemplo 15a) en una mezcla de n-butanol y benceno. Se evapora el disolvente y se recoge el residuo
20. en agua. Se extrae la mezcla reaccional con éter por tres veces. Los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el éter. Se destila el residuo y se recoge la fracción que pasa por encima de los 175° y a presión de 2,8 mm de Hg. El rendimiento es de 10
25. partes (33%).

b) Acido 2-cloro-5-(n-butoximetil)-benzoico.

- Se hierven en reflujo 10 partes de éster metílico del ácido 2-cloro-5-n-butoximetilbenzoico con lejía sódica al 10% durante unas 2 1/2 horas. Se acidifica la solución
30. a rojo congo con ácido clorhídrico concentrado y se la



extrae con éter. El extracto etéreo seco se concentra hasta volumen reducido y se obtiene así el ácido 2-cloro-5-(n-butoximetil)-benzoico en forma de cristales blancos. Después de recristalizado en agua por dos veces, funde a 88-89°.

5. El rendimiento es de 1,1 partes.

E J E M P L O 18.

Sal sódica del ácido 2-metoxi-5-hexiloximetilbenzoico.

- Se prepara una solución de hexilato sódico a base de 1,3 partes de sodio y 200 volúmenes de alcohol n-hexílico.
10. Se trata esta solución con 10 partes de ácido 2-metoxi-5-clorometil-benzoico en 75 volúmenes de benceno. Se agita la mezcla, se la hierve en reflujo durante 8 horas y se la concentra en vacío. El residuo se suspende en 100 volúmenes de agua. Se ajusta el pH a 11 con hidróxido sódico al 10% y
15. se extrae la solución por dos veces con 50 volúmenes de éter cada vez. Se desechan los extractos y la solución acuosa restante se acidifica a rojo congo con ácido clorhídrico concentrado. El ácido desprendido se extrae de la mezcla con dos porciones de 100 volúmenes de éter. Se seca sobre sulfato
20. sódico anhidro la solución etérea. El agente secante se separa por filtración y el filtrado se destila para eliminar el éter. El residuo oleoso se disuelve en etanol y se trata con la cantidad equivalente de hidróxido sódico en etanol. Por concentración en vacío, se separa la sal sódica del ácido
25. 2-metoxi-5-hexiloximetilbenzoico en forma de cristales blancos. Después de recristalización en una mezcla de etanol y metanol en la relación 2:1, el producto funde a 265-266°. El rendimiento es de 7 partes (50%).



EJEMPLO 19.

279558

Sal sódica del ácido 2-metoxi-5-propoximetilbenzoico

5. Se disuelven 1,3 partes de sodio en 250 volúmenes de alcohol n-propílico. Esta solución se trata con una solución de 10 partes de ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico en 100 volúmenes de benceno. Se agita la mezcla, se la hierve en reflujo durante 6 horas y se la acaba de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 5. El residuo bruto de sal sódica del ácido 2-metoxi-5-propoximetilbenzoico
10. se disuelve en el volumen más pequeño posible de etanol. Esta solución se trata con éter hasta las primeras señales de turbidez. El precipitado cristalino se separa por filtración. Funde a 259-261°. El rendimiento es de 14 partes.

EJEMPLO 20.

15. Ácido 2-metoxi-5-etiltiometilbenzoico

a) Síntesis de los materiales de partida

Ester metílico del ácido 2-metoxi-5-etilmercaptometilbenzoico.

20. Se disuelven 6,2 partes de etilmercaptano en 200 volúmenes de éter. Se trata esta solución con 2,3 partes de sodio durante 7 horas, con lo que se precipita la sal sódica del etilmercaptano. Se trata entonces la solución con 21,5 partes de éster metílico del ácido 2-metoxi-5-clorometilbenzoico en 150 volúmenes de éter. Se agita la
25. mezcla, se la hierve en reflujo durante 19 horas, se la enfría a 10° y se la trata con 50 volúmenes de agua. Se separa la capa etérea y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa por filtración el sulfato sódico y se evapora el filtrado. El residuo oleoso se destila en vacío y se recoge
30. la fracción que pasa a 162-164° y 1,22 mm de Hg. El rendi-



270558

miento en ácido 2-metoxi-5-etiltiometilbenzoico es de 15 partes (62,5%).

b) Acido 2-metoxi-5-etiltiometilbenzoico

5. Se hierven en reflujo 15 partes de éster metílico del ácido 2-metoxi-5-etiltio-metilbenzoico con 40 volúmenes de lejía sódica al 10%, durante 4 1/2 horas. Se enfría hasta 0° la mezcla reaccional y se la acidifica a rojo congo con ácido clorhídrico concentrado. El aceite bruto que se separa se hace cristalizar por enfriamiento y trituración.
10. Recristalizado en el volumen más pequeño posible de una solución de agua y alcohol (relación 3:1), el ácido 2-metoxi-5-etiltiometilbenzoico funde a 84-86°. El rendimiento es de 10 partes (78%).

EJEMPLO 21.

15. Acido 2-metoxi-4-etoximetilbenzoico

a) Síntesis de los materiales de partida

Ester metílico del ácido 2-metoxi-4-bromometilbenzoico

20. Una mezcla de 51 partes de éster metílico del ácido 2-metoxi-4-metilbenzoico, 52,4 partes de N-bromosuccinimida, 12 partes de peróxido de dibenzoilo y 600 volúmenes de tetracloruro de carbono se agita y se hierve en reflujo hasta decoloración de la mezcla (12 horas). Se separa por filtración la succinimida y se concentra en vacío el filtrado.

25. El residuo oleoso se disuelve en 500 volúmenes de benceno, se adsorbe en una columna de óxido de aluminio neutro y se eluye con 200 volúmenes de benceno. Se elimina el benceno por destilación y se fracciona el residuo oleoso. Se recoge éster metílico del ácido 2-metoxi-4-bromometilbenzoico a 142-146° y 1,8 mm de Hg; el rendimiento es de
30. 40 partes.



Ester metílico del ácido 2-metoxi-4-etoximetilbenzoico

- Se prepara una solución de etilato sódico a base de 2,2 partes de sodio y 100 volúmenes de etanol absoluto y se trata esta solución con 24,3 partes de éster metílico del ácido 2-metoxi-4-bromometilbenzoico en 100 volúmenes de benceno. Se agita la mezcla, se la hierve en reflujo durante 12 horas y se concentra en vacío. Se recoge el residuo en 100 volúmenes de agua, se acidifica a rojo congo con ácido clorhídrico concentrado y se extrae por tres veces con 100 volúmenes de éter. Los extractos se lavan por tres veces con agua (50 volúmenes cada vez), se combinan y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El agente secante se separa por filtración y el disolvente se elimina por destilación a presión atmosférica. Se destila el residuo y se recoge la fracción que pasa a 130-133° y 1,8 mm de Hg; el rendimiento es de 6 partes.

b) Acido 2-metoxi-4-etoximetilbenzoico

- Se hierven en reflujo 6 partes de éster metílico del ácido 2-metoxi-4-etoximetilbenzoico con 200 volúmenes de lejía sódica al 10%, durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccional hasta 10° y luego se la extrae por 3 veces con benceno (20 volúmenes cada vez). Se desechan los extractos y se acidifica la solución acuosa a pH 3,5 con ácido clorhídrico concentrado, mientras se mantiene una temperatura de 20° ± 5°. La capa oleosa que se separa se extrae por dos veces con 50 volúmenes de acetato de etilo. Los extractos se lavan hasta neutralidad y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El agente secante se separa por filtración y el filtrado se concentra en vacío. Después de fuerte refrigeración



cristaliza el residuo oleoso, que, recristalizado en una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo en la relación 2:1, funde a 35-38°. El rendimiento de ácido 2-metoxi-4-etoximetilbenzoico es de 2 partes.

5. EJEMPLO 22.

Acido 2-metoxi-3-etoximetilbenzoico

a) Síntesis de los materiales de partida

Ester metílico del ácido 2-metoxi-3-bromometilbenzoico

10. Una mezcla de 36 partes de éster metílico del ácido 2-metoxi-3-metilbenzoico, 35,6 partes de N-bromosuccinimida, 10 partes de peróxido de dibenzoilo y 500 volúmenes de tetracloruro de carbono se agita y se hierve en reflujo durante 3 horas hasta la decoloración de la mezcla, ésta se
15. acaba de elaborar de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 21a para la preparación del éster metílico del ácido 2-metoxi-4-bromometilbenzoico. El rendimiento de éster metílico del ácido 2-metoxi-3-bromo-metilbenzoico que hierve a 115-118° y 0,35 mm de Hg, es de 40 partes.

20. Ester metílico del ácido 2-metoxi-3-etoximetilbenzoico

25. Se disuelven 40 partes de éster metílico del ácido 2-metoxi-3-bromometilbenzoico en 200 volúmenes de benceno y se trata esta solución con una solución de etilato sódico preparada a base de 3,6 partes de sodio y 200 volúmenes de etanol absoluto. Se agita la mezcla, se la hierve en reflujo durante 4 horas y se la acaba tal como se ha indicado en el ejemplo 21a para la elaboración final del éster metílico del ácido 2-metoxi-4-etoximetilbenzoico.

30. Se fracciona en vacío el producto reaccional bruto hasta obtener un índice constante de refracción  $n_D^{25}$  del 1,5053.



El punto de ebullición del éster metílico de ácido 2-metoxi-3-etoximetilbenzoico es de  $102^{\circ}$  a 0,1 mm de Hg. El rendimiento es de 17,5 partes.

b) Acido 2-metoxi-3-etoximetilbenzoico

5. Se hierven en reflujo 10,5 partes de éster metílico del ácido 2-metoxi-3-etoximetilbenzoico con lejía sódica al 10% y se acaba la elaboración de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 21b para la preparación del ácido 2-metoxi-4-etoximetilbenzoico. El rendimiento de ácido 2-metoxi-3-etoximetilbenzoico es de 3 partes.

EJEMPLO 23.

Acido 2-metoxi-3-metil-5-etoximetilbenzoico

a) Síntesis de los materiales de partida

Acido 2-metoxi-3-metil-5-clorometilbenzoico

15. 15,3 volúmenes de formalina se añaden despacio y a temperatura de  $10^{\circ}$  a una suspensión de 29 partes de ácido 2-metoxi-3-metilbenzoico en 13 volúmenes de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se satura a temperatura de  $5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  con gas clorhídrico. El material de partida se disuelve gradualmente y el producto de la reacción se separa en forma cristalina. Después de 4 horas de reposo se le separa por filtración y se le recristaliza en benceno caliente. Se obtienen 17 partes de ácido 2-metoxi-3-metil-5-clorometilbenzoico, que funde a  $186-187^{\circ}$ .

25. b) Acido 2-metoxi-3-metil-5-etoximetilbenzoico

30. 6,3 partes de ácido 2-metoxi-3-metil-5-clorometilbenzoico se convierten en ácido 2-metoxi-3-metil-5-etoximetilbenzoico por el mismo método que se ha descrito en el ejemplo 1 para la preparación del ácido 2-metoxi-5-etoximetilbenzoico.



El ácido bruto se recristaliza disolviéndolo en 9 volúmenes de agua caliente por adición de 1 volumen de isopropanol. Después de enfriar, se obtienen como precipitado 4,6 partes del ácido 2-metoxi-3-metil-5-etoximetilbenzoico, que se separan por filtración. Punto de fusión, 80-81°.

5. Si en a) del ejemplo 23, se emplean 41 partes de ácido 2-metoxi-3-n-hexilbenzoico en lugar de 29 partes de ácido 2-metoxi-3-metilbenzoico, se obtiene el ácido 5-clorometil-2-metoxi-3-n-hexilbenzoico. El ácido 5-clorometil-2-metoxi-3-n-hexilbenzoico se convierte luego en ácido 5-etoximetil-2-metoxi-3-n-hexilbenzoico por el mismo método descrito en el ejemplo 1 para la preparación del ácido 5-etoxi-metil-2-metoxibenzoico.

EJEMPLO 24.

15. Ácido 5-etoximetil-2-metoxi-benzoico

22,4 partes de éster metílico del ácido 5-etoximetil-2-metoxi-benzoico se hierven en reflujo durante 4 horas con una solución de 50 volúmenes de lejía sódica al 10%. Se enfría la mezcla reaccional, se la extrae con 50 volúmenes de tolueno y se la trata con ácido clorhídrico concentrado hasta reacción ácida de rojo congo (4 volúmenes aproximadamente). El aceite originado cristaliza con el enfriamiento. El precipitado, una vez separado por filtración, se lava con agua hasta que ya no se perciben en el filtrado iones de cloro (demostración como AgCl). El producto bruto funde a 55-57° y es completamente soluble en solución de bicarbonato sódico. El producto recristalizado en agua/isopropanol en la relación 9:1 funde a 56-57°. Rendimiento, 18 partes.



558

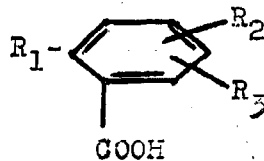
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridades de las patentes estadounidenses Nº 53906 del 6 de septiembre de 1.960 y Nº 57144 del 20 de septiembre de 1.960, existiendo en ambas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido alquilbenzoico, de la fórmula general

10.



en la que

15.

R<sub>1</sub> significa un radical alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, ariloxi, aciloxi, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxilo,

R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo, y

20.

R<sub>3</sub> significa un radical carboxialcoxialquilo, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, alqueni-  
loxialquilo, alquini-  
loxialquilo, halogenalco-  
xialquilo, hidroxialcoxialquilo, o aralcoxial-  
quilo, en cuyo caso el átomo de oxígeno ligado  
etéreamente en estos radicales puede estar

25.

substituído por S, SO, SO<sub>2</sub> y además un radi-  
cal hidroxialquilo, aciloxialquilo, aciltioal-

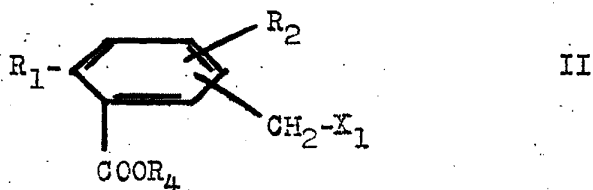


558

quilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, heteroilo-  
xialquilo o heteroiltioalquilo,

así como de sus sales atóxicas y farmacéuticamente aceptables  
con bases, caracterizado por el hecho de que se hanen reaccio-  
5. nar derivados apropiados de ácido halogenmetilbenzoico de  
la fórmula general:

10.



en la que

X<sub>1</sub> significa un átomo de halógeno

15.

R<sub>4</sub> significa hidrógeno, un ion alcalinometálico  
o el ion amonio, un grupo inferior alquilami-  
no o alquilo, y

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado antes,  
con un alcoholato apropiado o una mercaptida apropiada de  
20. la fórmula general



en la que

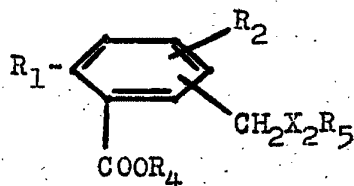
R<sub>5</sub> significa un grupo alquilo inferior, un grupo  
25. carboxialquilo, carboxiarilo, alquenoilo, al-  
quinilo, cicloalquilo, halogenalquilo, hidro-  
xialquilo, bencilo o feniletilo,

X<sub>2</sub> significa un átomo de azufre o un átomo de  
oxígeno,

se libera por saponificación y/o hidrólisis el grupo ácido,  
30. eventualmente ligado, del compuesto así obtenido, de la  
fórmula general



558



IV

5. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $X_2$  tienen el significado indicado antes,  
 y si se desea, los compuestos así obtenidos, de la fórmula general I, se conviertan con bases en sales empleables en farmacia.
10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido alquilbenzoico.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintisiete páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
15. Barcelona para Madrid, a 5 de septiembre de 1961.

J.R. GEIGY A.G.  
 p. a.

JUAN R. GEIGY A.G.  
 E. P.