



270560

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

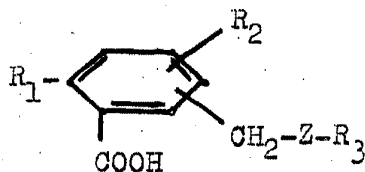
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO ALKILBENZOICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5. Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general





270560

en la que

5. R_1 representa un radical alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, ariloxi, aciloxi, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxilo,
10. R_2 representa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alkilo,
15. R_3 significa un radical alkilo, en particular un radical metilo, etilo, propilo, butilo o hexilo, un radical carboxialkilo, en particular un radical carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo o carboxibutilo, un radical carboxiarilo, en particular un radical carboxifenilo o carboxitolilo, un radical alkenilo, en particular un radical vinilo, alilo, butenilo o pentenilo,
20. un radical alkinilo, en particular un radical etinilo o propargilo, un radical cicloalkilo, en particular un radical ciclopentilo, un radical halogenalkilo, en particular un radical clorometilo, fluorometilo, cloroetilo, bromoetilo, cloropropilo, o clorobutilo, un radical hidroxialkilo, en particular un radical hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo, un radical fenilalkilo, en particular un radical bencilo o feniletilo, y
25. Z significa un grupo sulfinilo o sulfonilo, y sus sales atóxicas y farmacéuticamente aceptables con bases, como por ejemplo hidróxidos alcalinos, o sea hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido amónico, y aminas, como por ejemplo la dimetilamina, la trietilamina y la trietanolamina,



20500

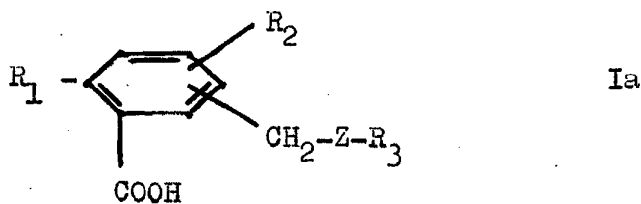
poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad analgésica y/o diurética.

5. Los compuestos de la fórmula general I son especialmente valiosos como agentes analgésicos de acción rápida y baja toxicidad. Pueden administrarse por vía oral en forma del ácido libre o de las sales que se han descrito antes, por ejemplo en forma de cápsulas o tabletas que contengan unos 150 mg a 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 agentes analgésicos de este invento pueden administrarse también por vía parenteral, en forma del ácido libre o en forma de sus sales.

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

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

20.



25.

en la que

30. R_1 representa un radical de alcoxi inferior, como por ejemplo un radical metoxi o etoxi; un radical fenoxi o un átomo de halógeno, como por ejemplo un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo,



270560

pero de preferencia un átomo de cloro,

R₂ representa un radical de alquilo inferior, como por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, o hidrógeno, y

5. R₃ representa un radical alquilo inferior, en particular un radical etilo.

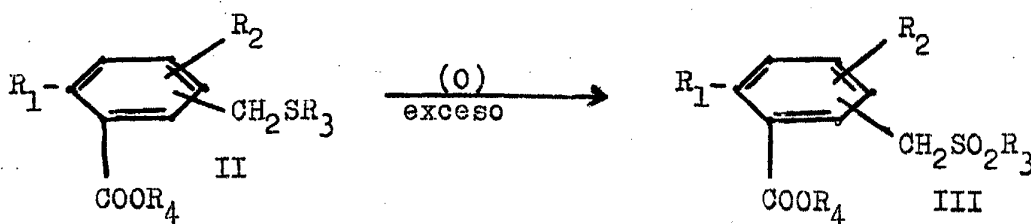
Igualmente preferidas son las sales atóxicas y farmacéuticamente utilizables de los ácidos antes mencionados con bases, como por ejemplo hidróxidos alcalinos, o sea el hidróxido sódico y el hidróxido potásico.

10.

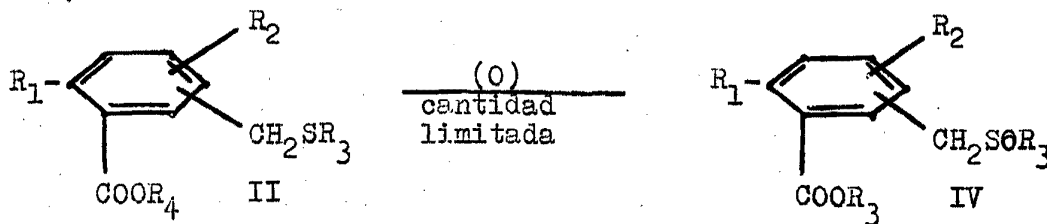
Para preparar los compuestos de la fórmula general I se oxida un derivado apropiado mercaptometílico del ácido benzoico o de una sal o un éster del ácido benzoico, en condiciones apropiadas, con un exceso de un agente de oxidación, como por ejemplo el superóxido de hidrógeno, para formar la sulfona correspondiente, o bien con una cantidad limitada del mismo agente de oxidación, para formar el sulfóxido correspondiente, según las siguientes ecuaciones de reacción:

15.

20.



25.



30.



donde

270560

5. R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado antes y R_4 significa hidrógeno o un metal alcalino, como por ejemplo sodio o potasio, así como NH_4^+ , un grupo alquilamino o un grupo alkilo, como por ejemplo el radical metilo o etilo.

10. Asimismo, en el caso de que R_4 no signifique hidrógeno, el ácido libre se obtiene de los compuestos de las fórmulas III y IV por saponificación y/o hidrólisis.

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

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

20. Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar este invento, pero sin limitarlo. En ellos, las partes significan partes en peso y, donde no se indique expresamente otra cosa, dichas partes en peso se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

25. Acido 2-metoxi-5-etilsulfonilmetilbenzoico

Se calienta a 70°, en baño de aceite, una solución de 2,26 partes de ácido 2-metoxi-5-etiltiometilbenzoico en 15 volúmenes de ácido acético glacial y luego se la trata, despacio y agitando, con 5,7 partes de superóxido de hidrógeno



al 32%. Se agita la mezcla a 70° durante 3 horas y luego se la concentra en vacío. El residuo oleoso se recoge en 50 volúmenes de agua. Por enfriamiento en baño de hielo y trituración, se hace cristalizar el aceite. Después de recrystalizarlo en etanol caliente, el ácido 2-metoxi-5-etilsulfonil-

5. metilbenzoico puro funde a 152-153°. El rendimiento es de 2,4 partes.

E J E M P L O 2.

Acido 2-metoxi-5-etilsulfonilmetil-benzoico

10. Se trata con 4 volúmenes de peróxido de hidrógeno una solución de 2,2 partes de ácido 2-metoxi-5-etiltiometilbenzoico en 100 volúmenes de ácido acético. Esta adición se efectúa gota a gota, de tal modo, que la temperatura de la reacción se mantenga durante ella a 8°. Se mantiene esta temperatura durante 5 horas más, al mismo tiempo que se agita la mezcla reaccional. Después de agregar 25 partes de agua, se concentra la mezcla a 40° y bajo presión reducida. Al residuo oleoso, parcialmente cristalino, se añade 20 partes de agua. Después del enfriamiento se precipitan cristales;
15. éstos, una vez separados, funden a 165-166°. Después de recrystalización en etanol, el ácido 2-metoxi-5-etilsulfonilmetil-benzoico funde a 166-167°. Rendimiento, 1,3 partes.
- 20.



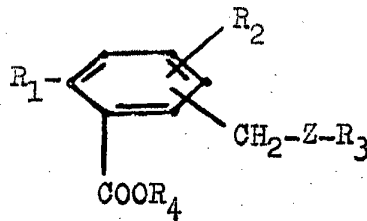
N O T A

Descrito el invento se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridades estadounidenses nº 53906 del 6 de septiembre de 1960 y nº 57144 del 20 de septiembre de 1960, 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_1 significa un radical alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, ariloxi o aciloxi, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxilo,

R_2 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo,

20.

R_3 significa un grupo alquilo inferior, un grupo carboxialquilo, carboxiarilo, alquenilo, alquínilo, cicloalquilo, halogenalquilo, hidroxialquilo, bencilo o feniletilo,

25.

R_4 significa hidrógeno, un ion alcalinometálico o el ion amonio, o bien un grupo alquilamino inferior, y

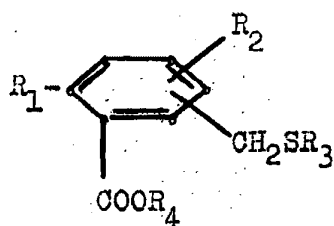
Z significa un grupo sulfinilo o sulfonilo,



21500

caracterizado por el hecho de que se hacen reaccionar con un agente de oxidación derivados de ácido tiometilbenzoico de la fórmula general

5.



II

10.

2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hacen reaccionar derivados de ácido tiometilbenzoico de la fórmula general II con una cantidad limitada, correspondientemente calculada, de un agente de oxidación, para formar un sulfóxido de la fórmula general I en que Z significa el grupo sulfinilo.

15.

3. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hacen reaccionar derivados de ácido tiometilbenzoico de la fórmula general II con un exceso de un agente de oxidación, para formar una sulfona de la fórmula general I en que Z significa el grupo sulfonilo.

20.

4. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido alquilbenzoico.

25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona para Madrid, a 5 de septiembre de 1961.

J.R. GEIGY A.G.

30.

P. a. JAIME ISERN MIRALLES
P. P.