



270561

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).

= . =

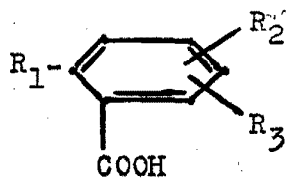
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a 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



27056A



I

5. en la que
10. R_1 representa un radical alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, ariloxi, aciloxi, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxilo,
15. R_2 representa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo, y R_3 representa un radical carboxialcoxialquilo, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, alqueni-
loxialquilo, alquini-
loxialquilo, halogenalco-
xialquilo, hidroxialcoxialquilo o aralcoxi-
alquilo, en cuyo caso el átomo de oxígeno
ligado etéreamente en estos radicales puede
estar reemplazado por S, SO o SO₂, y además
20. un radical hidroxialquilo, aciloxialquilo, aciltioalquilo, ariloxialquilo, ariltioalqui-
lo, heteroiloxialquilo o heteroiltioalquilo,
y sus sales atóxicas y farmacéuticamente aceptables con ba-
ses, como por ejemplo hidróxidos alcalinos, o sea hidróxido
25. sódico, hidróxido potásico o hidróxido amónico, y aminas,
como por ejemplo la dimetilamina, la trietilamina, y la
trietanolamina, poseen valiosas propiedades farmacológicas,
en particular actividad analgésica y/o diuretica.

Los compuestos de la fórmula general I son espe-

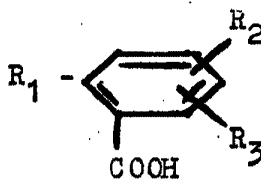
270561



- cialmente 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
5. 150 mg a 300 mg de sustancia activa. De esas cápsulas o tabletas se toman una o dos a intervalos, por ejemplo de cuatro 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.

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



Ia

en la que

- R₁ 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, pero de preferencia un átomo de cloro,
- 20.



- R_2 representa un radical de alquilo inferior, como por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, o hidrógeno, y
5. R_3 representa un radical de alcoximetilo inferior, como por ejemplo un radical metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, butoximetilo, pentoximetilo o hexoximetilo; un radical caboximetoximetilo; un radical alquenoximetilo, en particular un radical aliloximetilo; un radical alquinoximetilo inferior, en particular un radical propargiloximetilo; un radical cicloalcoximetilo inferior, en particular un radical ciclopentoximetilo; un radical halogenalcoximetilo inferior, en particular un radical 2-cloroetoximetilo; un radical hidroxialquilo inferior, en particular un radical hidroximetilo; un radical hidroxialcoximetilo inferior, en particular un radical 2,3-dihidropropoximetilo; un radical fenilalcoximetilo inferior, en particular un radical benciloximetilo; un radical alquiltiometilo inferior, en particular un radical etiltiometilo; o un radical alquilsulfonilmetilo inferior, en particular un radical etilsulfonilmetilo.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

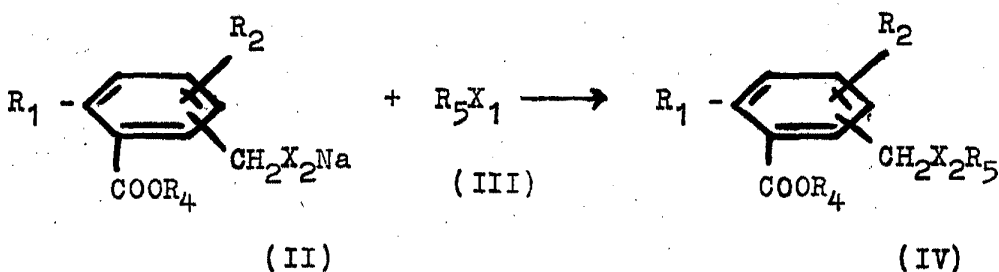
Igualmente preferidas son las sales atóxicas y farmacéuticamente utilizables de los ácidos antes mencionados con bases, como por ejemplo hidróxidos alcalinos, o sea hidróxido sódico e hidróxido potásico.

30. Para preparar los compuestos de la fórmula general I



se hace reaccionar un derivado del ácido hidroximetilbenzoico, ya sea en forma libre o en forma de sal o éster, en presencia de sodio y de un compuesto halogenado de un derivado orgánico apropiado, de preferencia con empleo de un disolvente, para formar el derivado deseado, substituído, de ácido metilbenzoico, según el esquema de reacción siguiente:

5.



donde

10. R_1 y R_2 tienen el significado indicado antes, R_4 significa 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,
15. R_5 significa un radical alquilo, en particular un radical metilo, etilo, propilo, butilo o hexilo, un radical carboxialquilo, en particular un radical carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo o carboxibutilo,
20. un radical carboxiarilo en particular un radical carboxifenilo o carboxitolilo, un radical alquenilo, en particular un radi-

270561



5. cal vinilo, alilo, butenilo o pentenilo, un radical alquinilo, en particular un radical etinilo o propargilo, un radical cicloalquilo, en particular un radical ciclopentilo, un radical halogenoalquilo, en particular un radical clorometilo, fluorometilo, cloroetilo, bromoetilo, cloropropilo o clorobutilo, un radical hidroxialquilo, en particular un radical hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo, un radical fenilalquilo, en particular un radical bencilo o feniletilo.
- 10.

X_1 significa un átomo de halógeno, como por ejemplo cloro, flúor, bromo o yodo, y

15. X_2 significa un átomo de azufre u oxígeno.

En el caso de que en la fórmula II R_4 signifique un radical alquilo, el ácido libre de la fórmula general IV se obtiene por saponificación e hidrólisis.

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

25. 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.

30. El ejemplo que sigue sirve para ilustrar el invento, pero sin limitarlo. En él, las partes significan partes en peso y, donde no se indique expresamente otra cosa, las partes en peso se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas



en grados Celsius.

270561

E J E M P L O.

Sal sódica del ácido 2-metoxi-5-(2,3-dihidroxi-propoxi-metil)-benzoico

5. A base 1,15 partes de sodio en 50 volúmenes de etanol se prepara una solución de etilato sódico. Se trata la solución con 10 partes de éster metílico del ácido 2-metoxi-5-hidroximetilbenzoico (punto de ebullición, 140-141° a 1,4 mm de Hg) en 25 volúmenes de etanol. Se agita la mezcla
10. reaccional a 50° durante 30 minutos y por último se la concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se recoge con 6 partes de glicerino-alfa-clorhidrina destilada en 200 volúmenes de tolueno. Se agita la mezcla y se la hierve en reflujo durante 8 horas; se la diluye con 200 volúmenes de agua y se la
15. ajusta a pH de 3 a 3,5 con ácido clorhídrico concentrado. Luego se separa de la mezcla reaccional la capa toluénica y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se aparta el sulfato sódico por filtración y se concentra el filtrado en vacío. El residuo siruposo se hierve en reflujo durante 8 ho-
20. ras con 100 volúmenes de hidróxido sódico al 10%. Se enfría la mezcla reaccional hasta 20°, se la ajusta a acidez congo con ácido clorhídrico concentrado y se la extrae con éter. La solución etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra hasta obtener un residuo oleoso de ácido
25. 2-metoxi-4-(2,3-dihidroxi-propoximetil)-benzoico. Se disuelve el aceite en 50 volúmenes de etanol al 95% y se la trata con 1,9 partes de hidróxido sódico en 50 volúmenes de etanol al 95%. La mezcla se concentra en vacío hasta obtener el residuo cristalino de la sal sódica del ácido 2-metoxi-
30. 5-(2,3-dihidroxi-propoximetil)-benzoico. Después de recrista-



lización en etanol, este producto funde a 285-286°. El
rendimiento es de dos partes (20%).



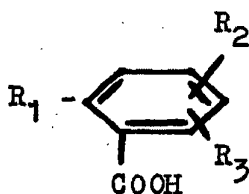
531

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las patentes estadounidenses núms. 53 906, del 6 de Septiembre de 1.960, y 57 144, 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



I

en la que

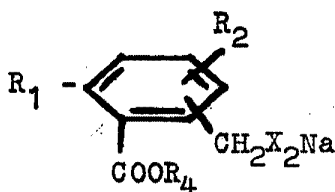
- 10. R_1 significa un radical alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, ariloxi, aciloxi, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxilo,
- R_2 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo, y
- 15. R_3 significa un radical carboxialcoxialquilo, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, alqueni-
loxialquilo, alquini-
loxialquilo, halogen-
loxialquilo, hidroxialcoxialquilo o aralcoxial-



2105011

quilo, en cuyo caso el átomo de oxígeno ligado etéreamente en estos radicales puede estar substituído por S, SO, SO₂, y además un radical hidroxialquilo, aciloxialquilo, aciltioalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, heteroiloalquilo o heteroiltioalquilo,

5. así como de sus sales atóxicas y farmacéuticamente aceptables con bases, c a r a c t e r i z a d o por el hecho de que se hace reaccionar la sal sódica de un derivado apropiado de ácido hidroximetilbenzoico, de la fórmula general



II

en la que

R₁ y R₂ tienen el significado indicado antes,
 R₄ significa hidrógeno, un ion alcalinometálico o el ion amonio, un grupo inferior alquilamino o alquilo, y
 X₂ significa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno,

15.

con un derivado halogenado de un compuesto orgánico apropiado de la fórmula general



III

20.

en la que

R₅ significa un grupo alquilo inferior, un grupo

270584/

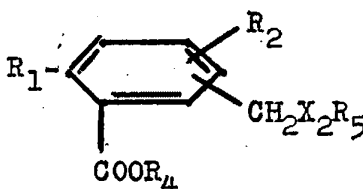


carboxialquilo, carboxiarilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, halogenalquilo, hidroxialquilo, bencilo o feniletilo, y

X₁ tiene el significado indicado antes,

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

10.



en la que

R₁, R₂, R₄, R₅ y X₂ tienen el significado indicado antes,

15.

y, si se desea, los compuestos así obtenidos, de la fórmula general I, se transforman con bases en sales empleables en farmacia.

20.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido alquilbenzoico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, para Madrid, a 5 de septiembre de 1961.

25.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIMES IZERN MERMES

P.E.