



303746

303746

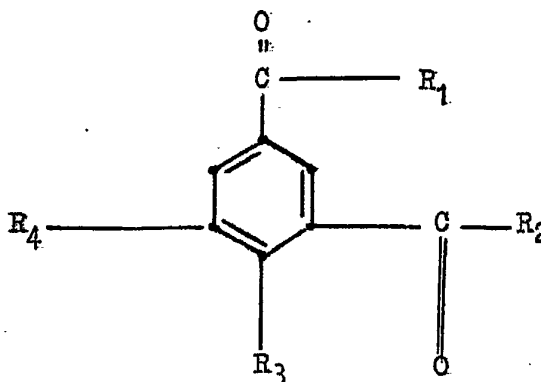
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO ISOPTALICO", a favor de la firma suiza CHEMISCHE FABRIK SCHWEIZERHALL, domiciliada en BALE (Suiza) Elsbasserstrasse 229.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

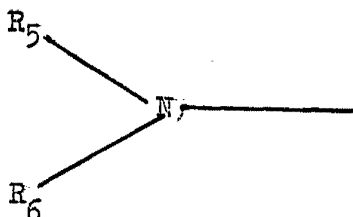
Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos que poseen valiosas propiedades fisiológicas y que corresponden a la fórmula general





303746

en la que cada uno de los radicales R_1 y R_2 significa radicales de alcoxi inferior, iguales o diferentes, o bien uno por lo menos de los radicales R_1 y R_2 significa el grupo



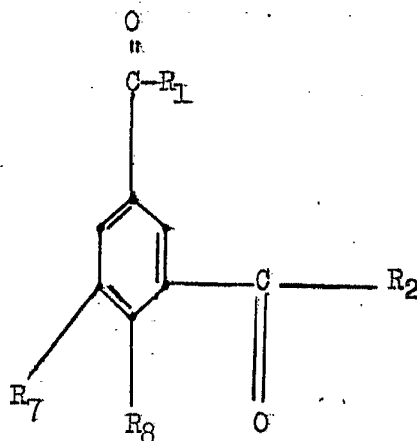
5. donde cada uno de los radicales R_5 y R_6 , que pueden ser radicales iguales o diferentes, son hidrógeno, radicales alquílicos, radicales arfílicos, o radicales aralquílicos o junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, y sólo uno de los dos radicales R_3 y R_4 representa un radical alquilénico insustituído o un radical alquilénico sustituido por un radical alquílico o fenílico por lo menos, mientras el otro de los dos radicales R_3 y R_4 significa un grupo hidroxílico, un grupo alcoxi, un grupo alquilenoxi, o un grupo alquiniloxi. En concepto de radical alquilénico entran preferentemente en consideración los radicales alilo, butileno-2, etc.
- 10.
- 15.

Estos nuevos compuestos se obtienen, conforme al invento, sometiendo a un desplazamiento de Claisen un derivado del ácido 4-hidroxi-isoftálico de la fórmula general

20.



303746



5. donde los radicales R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes y uno de los dos radicales R_7 y R_8 es hidrógeno, mientras que el otro de los dos radicales R_7 y R_8 significa un radical alquilenoxi insustituido, de preferencia un radical aliloxi, butilen-2-oxi, etc., o un radical alquilenoxi (de preferencia un radical aliloxi, butilen-2-oxi, etc) substituído a lo menos por un radical alquílico o fenílico, después de lo cual, si se quiere, el producto de transposición obtenido puede eterificarse con un compuesto que
10. ceda un radical alquílico o dialquileminoalquílico.

15. En concepto de materiales de partida se emplearán, por motivos económicos, los ésteres dimetílicos, dietílico o dibencílico de ácido isoftálico que presentan en posición 4 un radical aliloxi, eventualmente substituído. Como es lógico, pueden emplearse también con el mismo buen resultado, otros ésteres dialquílicos o diaralquílicos, y entonces se llega, por transposición, a nuevos y valiosos compuestos.



303746

Además, pueden emplearse en concepto de productos de partida, en lugar de los ésteres que contienen en posición 4 un radical alquilenoxi, eventualmente substituído, por un ejemplo aliloxi. Los correspondientes ésteres substituídos en posición 5, efectuando entonces la transposición de la posición 5 a la posición 4.

5.

En concepto de materiales de partida son aptos asimismo los derivados del ácido isoftálico en que por lo menos un grupo carboxílico está reemplazado por un radical de la fórmula siguiente:

10.



donde R_9 , junto con el átomo de nitrógeno, constituye una base heterocíclica. Al mismo tiempo, el mencionado radical heterocíclico, puede presentar, si se desea, otros heteroátomos más por ejemplo un segundo átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, o de azufre, y eventualmente otros substituyentes más, de preferencia radicales alquilo o alcoxi. Ejemplos de tales radicales son el radical morfolínico y el piperidínico, así como sus derivados.

15.

El desplazamiento o transposición de Claisen a que se refiere este invento se efectúa según métodos ya de sí usuales, preferencia mediante calentamiento di-

20.



303746

recto a 180 - 200° C, por ejemplo. Puede realizarse también en presencia de un disolvente apropiado, como la tetralina, la dimetilanilina, etc.

Unos pocos ejemplos de materiales de partida

5. idóneos son:

- el éster dimetílico de ácido 4-aliloxi-isoftálico,
- el éster dimetílico de ácido 4-crotiloxi-isoftálico,
- el éster dimetílico de ácido 4-cinamiloxi-isoftálico,
- 10. el éster metílico de ácido 3-carboximorfolido-4-aliloxi-benzoico,
- el éster metílico de ácido 3-carboxipiperidido-4-crotiloxi-1-benzoico,
- etc.

15.

El invento aquí expuesto se refiere además a ésteres de compuestos de la fórmula general I anterior, los cuales se obtienen eterificando de manera ya de si usual compuestos de la fórmula general I. Esta modalidad adicional de la eterificación puede llevarse a cabo haciendo reaccionar compuestos de la fórmula I anterior, en presencia de un disolvente, con un compuesto que ceda un radical alquílico o un radical dialquilaminoalquílico.

20.

La formación de éter se efectúa preferentemente con un haluro de alquilo o de alquileno, en presencia de metilato sódico o de carbonato sódico. En tal caso se actúa con ventaja en un disolvente idóneo, por ejemplo acetona.

25.

El invento se aplica a continuación más detalladamente con los Ejemplos que siguen, pero sin que deba limitarse a ellos.

30.



303746

E J E M P L O 1.

En un matraz redondo de 250 cc de cabida, provisto de refrigerador de reflujo, se calientan a 180-200° C, en un baño de aceite y durante 10 horas, 100 g de éster dimetílico de ácido 4-aliIoxi-isoftálico. El curso de la transposición puede seguirse cómodamente en el cromatograma de capa delgada. Al cabo de 8 a 10 horas ya no se percibe nada del material de partida, luego, para purificar el producto de transposición obtenido, se le destila, en alto vacío, y el aceite, solidificado en una masa cristalina, se recrystaliza a partir de éter de petróleo. Punto de ebullición 130° C/1 mm. Se obtienen 81 g (81 % de la teoría) de éster dimetílico de ácido 5-alil-4-hidroxi-isoftálico, de punto de fusión 61-63°.

E J E M P L O 2.

En un matraz redondo de 100 cc de cabida, provisto de refrigerador de reflujo, se calientan a 180 - 200°, C, gradualmente y en un baño de aceite, 50 g de éster dimetílico de ácido 4-crotiloxi-isoftálico. Al cabo de 8 a 10 horas no se percibe ya en el cromatograma de capa delgada nada del material de partida. Se interrumpe el calentamiento y se destila en alto vacío el producto de la transposición, para purificarlo. Punto de ebullición, 147° C / 0,8 mm. El aceite destilado se solidifica después de breve tiempo, formando una masa cristalina, y es recrystalizado a partir de éter de petróleo. Punto de fusión, 40° C. Se obtienen 37 g (74 % de la teoría) de éster dime-



303746

tflico de ácido 5-(alfa-metil-alil)-4-hidroxi-isoftálico.

E J E M P L O 3.

5. En un matraz redondo de 100 cc de cabida se ca-
lientan a 180-200° C, durante 8 a 10 horas y en un baño de
aceite, 40 g de éster dimetílico de ácido 4-cinamiloxi-
isofáltico, Transcurrido dicho tiempo, no se percibe ya
en el cromatograma de capa delgada nada del material de
10. partida. Se disuelve en 150 cc de alcohol caliente el con-
tenido del matraz, y se le decolora con un poco de carbón
animal. Después del enfriamiento se produce cristalización.
Se obtienen 25 g (62 % de la teoría) de éster dimetílico
de ácido 5-(alfa-fenil-alil)-4-hidroxi-isofáltico, de punto
15. de fusión 87 - 88° C.

E J E M P L O 4.

20. 50 g de éster dimetílico de ácido 4-aliloxi-
isofáltico se disuelven en 50 cc de dietilanilina y se
hierven en reflujo durante 8 a 10 horas. Transcurrido este
tiempo, ya no se percibe en el cromatograma de capa delgada
nada del material de partida. Se elimina cuidadosamente en
vacío la dietilanilina, se recoge el residuo en éter y se
25. le lava con ácido clorhídrico 2-n y con agua. El residuo
de la solución etérea se destila en vacío y se recristaliza
a partir de éter de petróleo. Se obtienen 40 g (80% de
la teoría) de éster dimetílico de ácido 5-alil-4-hidroxi-
isofáltico, de punto de fusión 62° C.

30.



E J E M P L O 5.

202746

50 g de éster dimetílico de ácido 4-crotiloxi-
isofáltico se disuelven en 80 cc de tetralina y se hierven
5. en reflujo durante 10 horas. Transcurrido este tiempo, no
se comprueba ya en el cromatograma de capa delgada nada
del material de partida. A continuación se elimina cuida-
dosamente la tetralina, en vacío, y se destila el residuo
en alto vacío. Después de cristalización a partir de éster
10. de petróleo, se obtienen 35 g (70% de la teoría) de éster
dimetílico de ácido 5-(alfa-metil-alil)-4-hidroxi-isofálti-
lico, de punto de fusión 40° C.

E J E M P L O 6.

15. En un baño de aceite, se calientan gradualmente
a 180 - 200° C 10 g de éster metílico de ácido 3-carboxi-
morfolido-4-aliloxibenzoico. Al cabo de 10 horas, no se
percibe ya en el cromatograma de capa delgada nada del ma-
20. terial de partida. Se disuelve en 50 cc de alcohol el pro-
ducto de la transposición y se decolora con carbón animal,
Después de concentrar el alcohol, se produce cristalización.
Se obtienen 6,4 g (64 % de la teoría) de éster metílico de
ácido 3-carboximorfolido-4-hidroxi-5-alilbenzoico, de punto
25. de fusión 90 - 93° C.

E J E M P L O 7.

15 g de éster metílico de ácido 3-carboxipipe-
30. rídido-4-crotiloxibenzoico se disuelven en 70 cc de dietil-



303746

- anilina y se hierven en reflujo hasta que en el cromatograma de capa delgada no se percibe ya nada del material de partida. Se elimina la dietilanilina cuidadosamente en vacío y se decolora el residuo con un poco de carbón animal. Después de cristalización a partir de alcohol/agua, se obtienen 9,8 g (65 % de rendimiento) de éster metílico de ácido 3-carboxipiperidido-4-hidroxi-5-(alfa-metil-alil)-benzoico, de punto de fusión 56 - 58° C.
- 5.

10. EJEMPLO 8.

- 10 g de éster dimetílico de ácido ~~5-alil-4~~ hidroxioisoftálico (obtenido según los Ejemplos 1 ó 4 anteriores) se incorporan a una solución de 0,9 g de sodio en 50 cc de metanol y se calienta la mezcla a 60° C. En el curso de 30 minutos se instilan 6 g de yoduro de metilo en 10 cc de metanol, y a continuación se calienta la mezcla en reflujo hasta que la solución de reacción neutra. Entonces se elimina el disolvente cuidadosamente en vacío, se recoge el residuo en éter, se sacude la mezcla por tres veces con lejía sódica 2-n, se la lava luego, primeramente con ácido clorhídrico 2-n y a continuación con agua, y se seca con sulfato sódico. El residuo de la solución etérea evaporada se destila en vacío. Punto de ebullición, 132° C / 1 mm.
- 15.
- 20.
- 25.

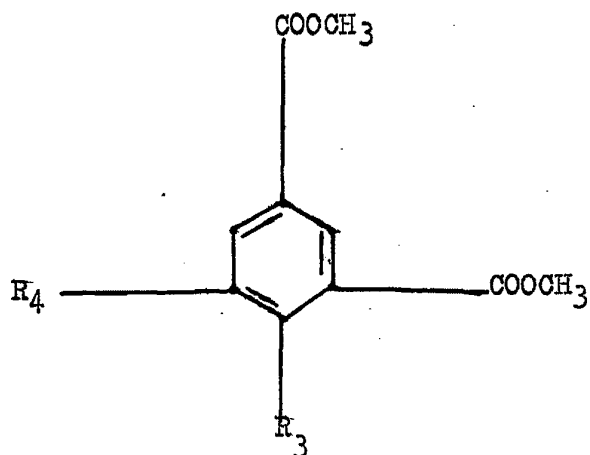
EJEMPLO 9.

- A una solución de 10 g de éster dimetílico de ácido 5-(alfa-metil-alil)-4-hidroxi-isoftálico (obtenido
- 30.



303743

- según las indicaciones de los Ejemplos 2 ó 5 anteriores) y 8 g de bromuro de alilo en 50 cc de acetona, se añaden 8 g de carbonato potásico anhidro y se calienta durante 12 horas a temperatura de reflujo. Luego se separa por filtración el carbonato potásico, se evapora la solución obtenida se recoge en éter y se sacude con lejía sódica. A continuación se lava la solución etérea, primeramente con ácido clorhídrico 2-n y luego con agua, y se concentra. El aceite que queda se destila en vacío, Se obtienen 7 g (70 % de la teoría) de éster dimetilico de ácido 5-(alfa-metil-alil)-4-aliloxi-isoftálico, de punto de ebullición 155° / 0,1 mm. Después de cristalización a partir de una mezcla de metanol y agua, se obtienen agujas de punto de fusión 30 - 32° C.
5. Otros ejemplos de compuestos de la fórmula general
- 10.
- 15.





obtenibles de acuerdo con este invento son los que se exponen en la tabla que sigue.



303746

T A B L A

Ejemplo	R ₃	R ₄	Rendimiento	Punto de fusión, o respectivamente de ebullición en °C.
10	-OCH ₃	-CH ₂ -CH = CH ₂	80%	132°/1 mm
11	-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH = CH ₂	65 %	158°/1 mm
12	-OCH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH = CH ₂	70 %	135°/0,5 mm
13	-OCH ₂ -CH = CH ₂	-CH ₂ -CH = CH ₂	55 %	130°/0,3 mm
14	-OC ₄ H ₉	-CH ₂ -CH = CH ₂	70 %	150°/0,1 mm
15	-OCH ₂ -C ≡ CH	-CH ₂ -CH = CH ₂	65 %	40°
16	-OCH ₂ - 	-CH ₂ -CH = CH ₂	75 %	34°
17	-OCH ₂ -C ≡ CH	-CH-CH = CH ₂ CH ₃	70 %	68°
18	-OCH ₃	-CH-CH = CH ₂ 	45 %	35°



3-3746

Ensayos que se han realizado con los compuestos de este invento demuestran su superioridad farmacológica sobre los preparados conocidos en el comercio. Así, ha podido comprobarse que, por ejemplo, el éster dimetílico de ácido 4-aliloxi-5-(alfa-metil-alil)-isoftálico (I), que puede prepararse según las indicaciones del Ejemplo 9 antes expuesto, es superior al conocido producto registrado "Pyramidon" (II) en el aspecto de la acción analgésica, junto a escasa toxicidad, como indican los valores siguientes:

5.

10.

TABLA

Número	<u>Analgésia</u>	<u>DL</u> ₅₀ Ratón mg/kg
I	26,5	650
II	32	250

La acción analgésica se determinó según el método Hot-plate de Chen y Beckmann (Science 113, 631, 1951.)

= . =

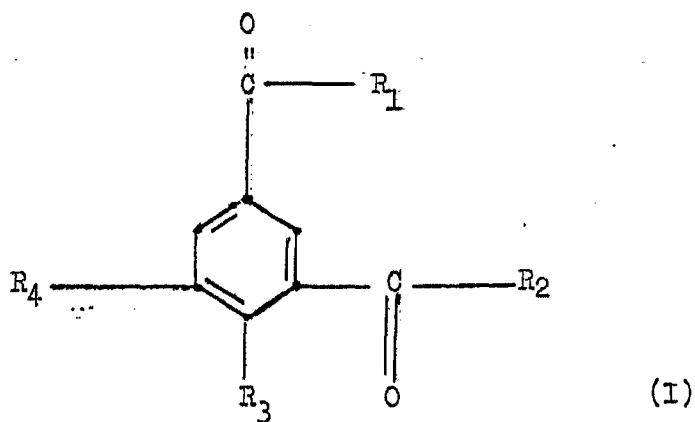


303746

N O T A

Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza número 10492/63 del 26 de agosto de 1.963.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de ácido isoftálico de la fórmula general

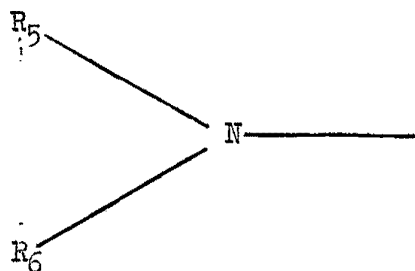


en la que cada uno de los radicales R_1 y R_2 significa radicales de alcoxi inferior iguales o diferentes, o bien uno por lo menos de los radicales R_1 y R_2 significa el grupo

10.

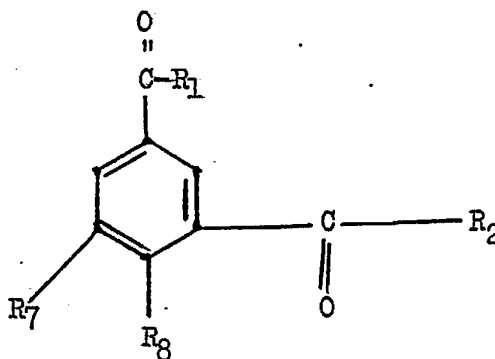


303746



- donde cada uno de los radicales R₅ y R₆, que pueden ser radicales iguales o diferentes, son hidrógeno, radicales alquílicos, radicales arílicos o radicales ~~ar~~alquílicos o forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, y sólo uno de los dos radicales R₃ y R₄ representa un radical alquilénico insustituido o un radical alquilénico sustituido a lo menos por un radical alquílico o fenílico, mientras el otro de los dos radicales R₃ y R₄ significa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilenoxi o un grupo alquinoxiloxi.
- 5.
- 10.

caracterizado por someterse a un desplazamiento Claisen un derivado de ácido 4-hidroxi-isoftálico de la fórmula general





303746

5. donde los radicales R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes y uno de los dos radicales R_7 y R_8 es hidrógeno, mientras el otro de los dos radicales R_7 y R_8 significa un radical alquilenoxi insustituido o bien un radical alquilenoxi substituido a lo menos por un radical alquílico o fenílico.
10. 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la transposición mediante simple calentamiento de los componentes de la reacción, de preferencia a $180-200^{\circ}$ C.
15. 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la transposición mediante calentamiento de los componentes de la reacción en un disolvente.
20. 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por eterificarse, con un compuesto que ceda un radical alquílico, un radical alquilénico, un radical alquilénico o un radical dialquilaminoalquílico, el producto obtenido de la transposición.
25. 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por efectuarse la eterificación en presencia de un disolvente.
30. 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que uno de los radicales R_7 y R_8 es un radical aliloxi, butilenoxi, etc., eventualmente substituido a lo menos por un radical alquílico o fenílico.



303746

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, en concepto de material de partida, un derivado de ácido isoftálico en que un grupo carboxílico, por lo menos, está reemplazado por un radical de la fórmula
- 5.



donde R_9 constituye, junto con el átomo de nitrógeno, una base heterocíclica.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, que se caracteriza por emplearse un material de partida cuyo radical heterocíclico presenta un segundo átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno o de azufre, y eventualmente otros substituyentes más, de preferencia radicales de alquilo o alcoxi.
- 10.

9. Procedimiento para la preparación de derivados de ácido isoftálico.
- 15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, de Barcelona, a 25 de Agosto de 1.964.

CHEMISCHE FABRIK SCHWEIZERHALL.

P. a. J. AIME ISERN

c. v.