



304928

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor SCIENCE UNION
ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de
nacionalidad francesa, domiciliada en 14, rue du Val d'Er,
5 SURESNES (Seine/Francia), y que ha de recaer sobre "PRO-
CEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO
DIHIDROXY BENZOICO."

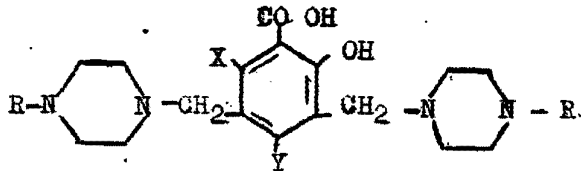
Memoria descriptiva

10 El registro de la Patente de Invención que se so-
licita tiene por objeto garantizar la explotación exclu-
siva en todo el territorio nacional y sus posesiones de
un procedimiento de preparación de nuevos derivados del
ácido dihidroxy benzoico, conforme se describe a continua-
ción.



La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido dihidroxy benzóico de fórmula general:

5



En esta fórmula,

- R representa

10

un núcleo fenil o un núcleo fenil sustituido, en posición orto, meta o para, por un átomo de halógeno tal como F, Cl o Br, por un radical o radicales alquilos o grupos alcoxy inferiores hasta en C₅, tales como metilo, etilo, isopropilo, o metoxy, etoxy, propoxy, o un radical metileno dioxy.

15

- X e Y pueden representar, alternativamente, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, de tal forma que, por ejemplo:

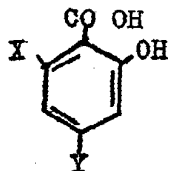
si X = H, Y = OH se obtiene un derivado del ácido dihidroxy-2,4 benzóico y

20

si X=OH, Y = H se obtiene un derivado del ácido dihidroxy-2,6 benzóico.

Todos estos derivados pueden ser preparados por un método llamado de Mannich, que consiste en hacer reaccionar un ácido dihidroxy-benzóico de fórmula general:

25

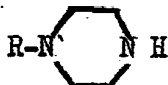


en la cual X e Y pueden tomar las significaciones indicadas

30



arriba sobre una piperacina monosustituída de fórmula general:



5

en la cual R representa un núcleo fenil o fenil sustituido de los anteriormente definidos, en presencia de formol.

10

Un modo operatorio adecuado para una reacción tal consiste en tratar una piperacina monosustituída en el seno de un disolvente polar seleccionado entre los alcoholes de bajo peso molecular miscibles con agua en todas las proporciones, tales como metanol, etanol, isopropanol, con una solución acuosa de formol en ligero exceso y el ácido salicílico, eventualmente sustituido, en proporciones moleculares.

15

20

Es preferible, en todos los casos, operar en solución. Una modificación particularmente ventajosa, en el caso en que el ácido empleado sea poco soluble en el disolvente escogido, consiste en utilizar aquél bajo la forma de una sal alcalina, tal como el sodio, potasio o litio, en solución acuosa. La ventaja de esta variante es la de conservar los materiales de partida y el producto final en solución, desde el principio hasta el fin de la reacción.

25

30

El tiempo de la reacción varia de 24 a 72 horas, a la temperatura del laboratorio (20-25° C), pero se puede acelerar en ciertos casos mediante calentamiento a una temperatura que no exceda 50°C. El producto de la reacción cristaliza generalmente en el seno del medio reactivo, a menos que el ácido salicílico empleado no esté en estado de sal alcalina, en cuyo caso hace falta neutralizar con la ayuda de un ácido fuerte, como por ejemplo, el ácido



304928

y una acción anti-inflamatoria comparable a la del fenil butazone, demostrada por la inhibición del edema de la pata de la pata de rata provocada por la inyección subaponeurótica del caolin. Esta inhibición alcanza hasta 40% , en relación a los testigos en algunos de estos derivados con dosis totales de 440 mg/kg PO administrados en tres días. Se ha observado que la misma dosis de salicilato de Na ejerce en este ensayo una acción inhibitoria inferior a 20% .

Se ha administrado, a enfermos atacados de poliartritis crónica evolutiva, el derivado ácido [(metoxy-2'' fenil)-4 piperacilin metil] -3,5 dihidroxy-2,4 benzóico, en dosis de 0,20gr, 3 veces al día durante diez a treinta días por vía bucal. Los comprimidos contenían, además del principio activo, un excipiente farmacéutico inerte, compuesto de glicinato de aluminio, 0,10gr, carbonato de Mg., 0,045 gr. y de polivinil pirrolidona (PVP), 0,005 gr. por sello.

Los pacientes experimentaron una disminución en sus dolores articulares a las 24 horas y la desaparición de los mismos a los cuatro o cinco días.

Los fenómenos inflamatorios retrocedieron igualmente en algunos días, lo que se manifestó por la disminución de la velocidad y de la sedimentación globular.

El tratamiento ha sido siempre bien tolerado, sin haberse comprobado ningún efecto secundario, en particular digestivo. Los análisis biológicos no han revelado ninguna perturbación imputable al tratamiento.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como puede ser ejecutada la invención. Los puntos de fusión indicados han sido determinados por el



304928

clorhídrico o sulfúrico.

Los nuevos derivados del ácido salicílico, que son bases fuertes, pueden ser transformados en sales de adición con ácidos minerales y orgánicos. Las sales de adición pueden ser obtenidas por acción de los nuevos derivados sobre ácidos en disolventes adecuados; como disolventes orgánicos, se utilizan, por ejemplo, alcoholes, éteres, cetonas; como disolvente mineral, se utiliza con ventaja el agua; como ácidos utilizados para la formación de estas sales de adición, se pueden citar, en la serie mineral: los ácidos clorhídrico, bromhídrico, metano sulfónico, sulfúrico, fosfórico y en la serie orgánica los ácidos acético, maleico, fumáico, oxálico, tártrico, cítrico, benzóico, etc.

Estos nuevos derivados pueden ser, eventualmente, purificados por métodos físicos tales como: cristalización, destilación, cromatografía, o químicos, tales como: formación de las sales anteriormente definidas, cristalización de las mismas y descomposición por los agentes alcalinos, a pH 7.

Los derivados objeto de la invención y sus sales de adición poseen propiedades farmacológicas interesantes. Su toxicidad es muy débil y la DL 50 es superior a 3 gr. en los ratones por vía oral.

Son, especialmente, analgésicos potentes, propiedad demostrada por el método de la placa caldeante en los ratones. La dosis que aumenta en un 50% el umbral de la percepción del dolor se sitúa entre 50 y 100 mg/kg IP o PO, mientras que hacen falta 200 mg/kg de salicilato de Na IP para obtener este mismo efecto.

Estos productos ejercen igualmente una acción anti-pirética evidenciada en la hipertermia de vacuna del conejo



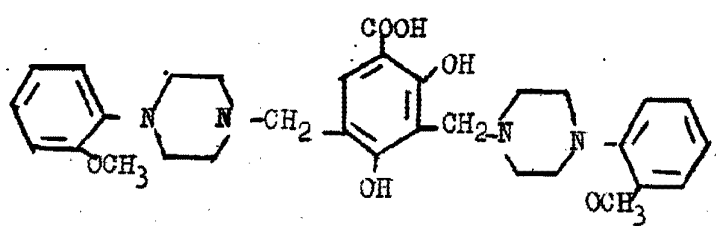
método Kofler.

304928

Ejemplo I

Acido bis [(metoxy-2'' fenil)-4' piperacínil metil]
-3,5 dihidroxy-2,4 benzóico.

5



10

15

20

25

A una solución de 15,4 gr. de ortometoxy fenil piperacina en 250 cc de etanol, se le agrega una solución de 6,1 gr. de ácido dihidroxy-2,4 benzóico en estado de sal de sodio en 15 cc de agua y 60 cc de etanol y, a los cinco minutos, 9 cc de una solución acuosa de formol al 40% . La temperatura de la solución aumenta de 22 a 24° C durante la duración de la adición del formol. Se abandona, la solución obtenida, durante 24 horas a la temperatura ordinaria; después, se filtra, si hay lugar a ello, el precipitado formado. A continuación, se calienta la solución a 50° durante una hora, neutralizando después a pH 8 con 20,5 cc de ácido clorhídrico binormal y se agrega a la solución 100cc de agua. Mediante enfriamiento lento a +10° C , se recogen, después de filtración y secado, 10,9 gr. de base cristalizada que funde a 198-206° C. Mediante adición de 450 cc de agua, al filtrado se recoge una segunda tirada que pesa 6gr. y funde a los 198-206° C. La base puede cristalizarse, eventualmente, con una o dos moléculas de agua.

El tetraclorhidrato correspondiente funde a los 178-179° C. (con descomposición). Resulta cristalizado bajo la forma de monohidrato.

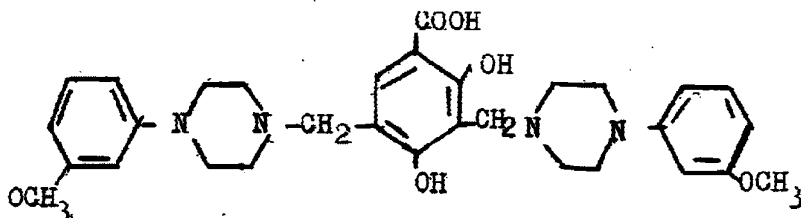
Siguiendo el ejemplo I, se han preparado los compuestos



304928

siguientes:

a) Acido bis [(metoxy-3'' fenil)-4' piperacinil metil]
-3,5 dihidroxy-2,4 benzóico

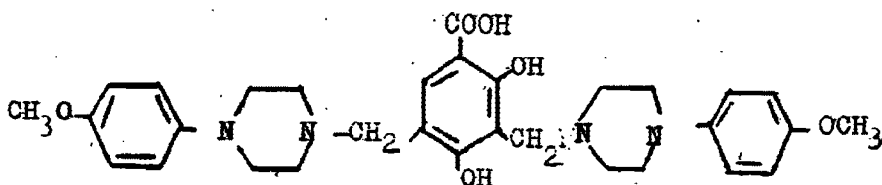


a partir del ácido β -resorcílico y de la (metoxy-3' fenil) piperafina.

El tetraclorhidrato, cristalizado con una molécula de agua, funde a los 189-194°C.

La base correspondiente funde a los 170-175°C (con descomposición).

b) Acido bis [(metoxi-4'' fenil)-4' piperacinil metil]
-3,5 dihidroxy-2,4 benzóico



a partir del ácido β resorcílico y de la (metoxy-4' fenil) piperacina.

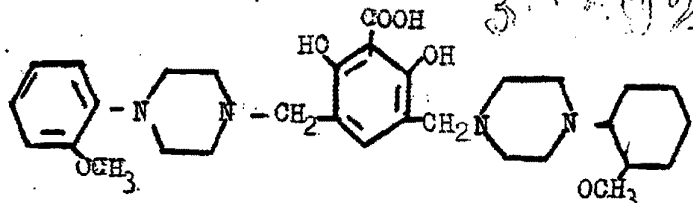
El tetraclorhidrato, cristalizado con una molécula de agua, funde a los 180-185°C.

La base correspondiente funde a los 209-210°C (con descomposición)

c) Acido bis [(metoxy-2'' fenil)-4' piperacinil metil]
-3,5 dihidroxy-2,6 benzóico



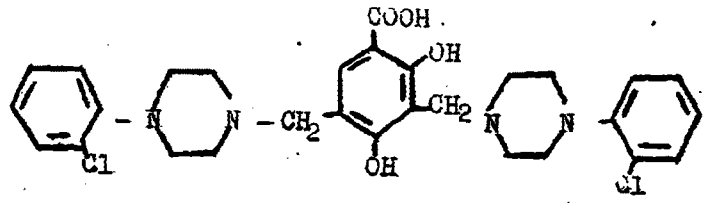
3.4928



5 a partir del ácido γ -resorcílico y de la (metoxy-2'-fenil) piperacina.

El tetraclorhidrato correspondiente, cristalizado con dos moléculas de agua, funde a los 168-173°C.

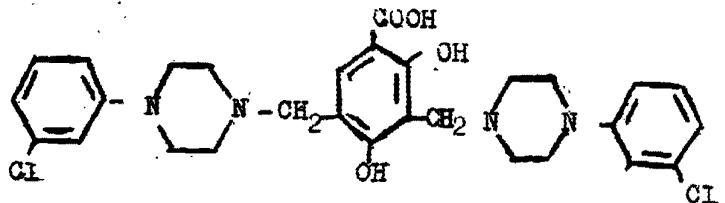
10 d) Acido bis [(cloro-2'' fenil)-4'' piperacinil metil]
-3,5 dihidroxy-2,4 benzóico



15 a partir del ácido β resorcílico y del (cloro-2' fenil) piperacina.

El diclorhidrato correspondiente, cristalizado con 1,5 molécula de agua, funde a los 172-173° C.

20 e) Acido bis [(cloro-3'' fenil)-4'' piperacinil metil]
-3,5 dihidroxy-2,4 benzóico



25 a partir del ácido β resorcílico y de la (cloro-3' fenil) piperacina.

El tetraclorhidrato correspondiente, cristalizado con una molécula de agua, funde a los 178-185° C.

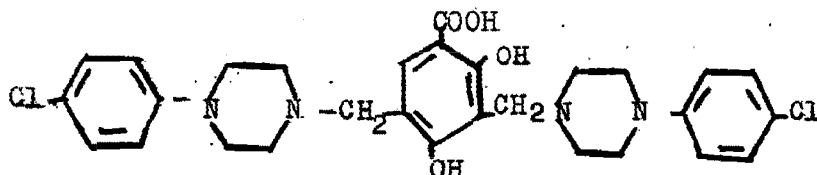
30



304028

f) Acido bis [(cloro-4'' fenil)-4' piperacínil metil]
-3,5 dihidroxy-2,4 benzóico

5



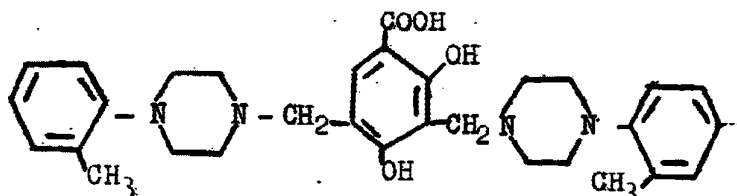
a partir del ácido β resorcílico y de la (cloro-4' fenil) piperacina.

La base anhidro funde a los 213-215°C.

10

g) Acido bis [(metil-2'' fenil)-4' piperacínil metil]
-3,5 dihidroxy-2,4 benzóico

15



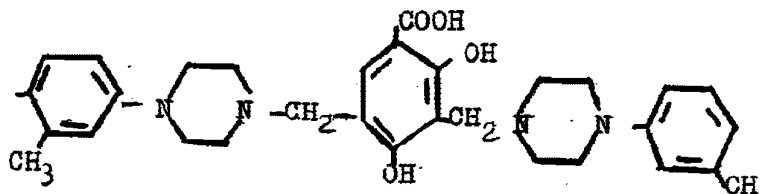
a partir del ácido β resorcílico y del (metil-2' fenil) piperacina.

La base, cristalizada con una molécula de agua, funde a los 213-215° C.

20

h) Acido bis [(metil-3'' fenil)-4' piperacínil metil]
-3,5 dihidroxy-2,4 benzóico

25

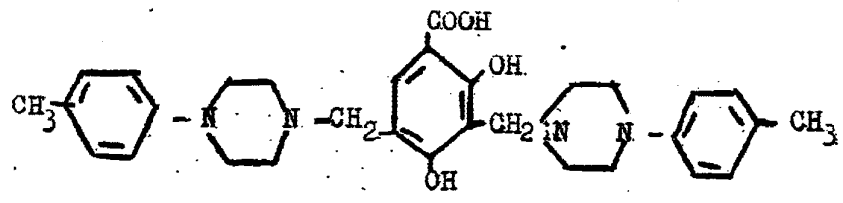


a partir del ácido β resorcílico y de la (metil-3' fenil) piperacina.

La base, cristalizada con una molécula de agua, funde a los 179-182° C.



1) Acido bis (metil-4'' fenil) -4' piperacil metil
-3,5 didihidroxy-2,4 benzóico



5

a partir del ácido β resorcílico y de la (metil-4' fenil) piperacina.

El tetraclorhidrato correspondiente, cristalizado con dos moléculas de agua, funde a los 200-203°C.

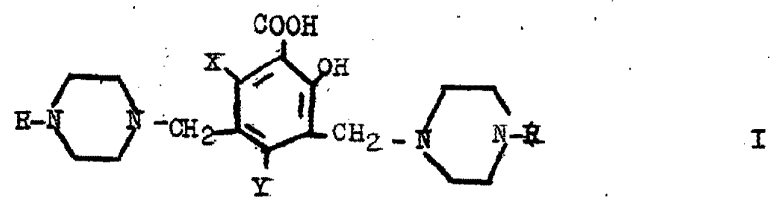
10

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como propio y nuevo a favor de Science Union et Cie., Société Française de Recherche Médicale, domiciliada en Suresnes (Seine (Francia), 14, rue du Val d'Or, lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

15

PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido dihidroxy benzóico de fórmula general I:



20

en la cual:

25

- R representa un núcleo fenil o un núcleo fenil sustituido, en posición orto, meta o para, por un átomo de halógeno tal como, por ejemplo, F, Cl o Br, por uno o varios radicales alquilo o grupos alcoxy inferiores hasta el C₅, tales como metil, etil, isopropil, o metoxy, etoxy,

30

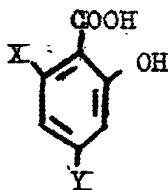
304928



propoxy, o un radical metileno dioxy.

- X e Y pueden representar, alternativamente, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxylo,

caracterizado en que se hace reaccionar, en presencia de formol, un ácido dihidroxy benzóico de la fórmula II



II

en la cual X e Y pueden tomar las significaciones indicadas arriba, sobre una piperacina monosustituída de la fórmula III:



III

En la cual R representa un núcleo fenil o fenil sustituido de los anteriormente definidos, así como sus sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos terapéuticamente compatibles.

SEGUNDA.- El mismo procedimiento según la reivindicación primera, caracterizado en que se utiliza una sal alcalina soluble del ácido dihidroxy benzóico como, por ejemplo, sodio, potasio o litio en solución acuosa.

TERCERA.- Procedimiento de preparación según la reivindicación primera, caracterizado en que la piperacina monosustituida está en solución en un alcohol de bajo peso molecular miscible con agua.

CUARTA.- Procedimiento de preparación según la reivindi-



cación primera , caracterizado en que el tiempo de la reacción es de 24 a 72 horas y la temperatura, comprendida entre 20 y 50° C.

QUINTA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
5 DEL ACIDO DIHIDROXY BENZOICO.

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 14 de Octubre 1964

P.A. de Science Union et Cie., Société
Française de Recherche Médicale

Victor Gil Vega