

326293

EX-F

377444



10 MAR

377444

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLAVE C-07 A-61
SUBCLASE C K

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

FARMEX S a r l

entidad francesa, domiciliada en 7, rue
Anquetil, Nogent S/Marne, Francia, rela-
tiva a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS
ETERES DE LA 2-HIDROXI-BENZAMIDA"

=====

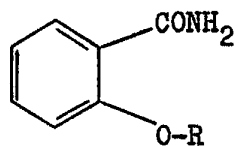
Prioridad: Solicitud de patente en Fran-
cia nº 69 06 209 de fecha 6 mar-
zo 1969

377444



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la preparación de nuevos éteres de salicilamida o 2-hidroxi-benzamida, correspondientes a la fórmula general siguiente: - - - - -



- 5. en la cual R representa uno de los substituyentes siguientes: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (para), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{N})$ piperidilo, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CONH}$ (orto), $-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$. - - - - -

- 10. Estos éteres de la salicilamida poseen una actividad analgésica, antiinflamatoria y eventualmente sedante con respecto al sistema nervioso central. Así, el estudio farmacológico efectuado comparativamente con la salicilamida ha evidenciado una acción antiinflamatoria y analgésica de los derivados según la invención, particularmente sobre el edema plantario de la rata con el dextrano y con la histamina, sobre
- 15. el edema atópico con la ovalbumina y en el ensayo de Koster (irritación peritoneal con ácido acético). - - - - -

La técnica general de preparación de los éteres de

377444



-3

la salicilamida según la invención consiste en formar el derivado sódico de la función fenol de la salicilamida o 2-hidroxibenzamida por reacción con el etilato sódico y luego en hacer reaccionar dicho derivado sódico con un halogenuro, de alcoilo o de alcoilo substituido adecuado, en medio etílico, a una temperatura inferior o igual a la temperatura de ebullición del etanol. Se eliminan entonces los halogenuros sódicos formados, así como, eventualmente, la totalidad o parte del etanol y se recristalizan los éteres formados en solventes apropiados (agua, etanol de diversos títulos, butanol normal, dimetilformamida, etc.), lo que dá sólidos blancos cristalinos. - - - - -

Para obtener cada uno de los éteres según la invención es suficiente pues preparar ante todo el derivado sódico de la salicilamida, como se ha indicado anteriormente, y luego hacer reaccionar, en las condiciones indicadas anteriormente, este derivado con un halogenuro de alcoilo de fórmula Hal.R en la cual Hal representa un halogenuro y R tiene el mismo significado que anteriormente. Después de purificación y recristalización como se ha indicado anteriormente, se obtienen los compuestos según la invención cuya fórmula bruta y cuyo punto de fusión se indican en la Tabla siguiente. En esta Tabla se ha mencionado igualmente la DL₅₀ determinada para los ratones: - - - - -

377444



T A B L A

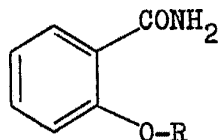
R	Fórmula bruta	Punto de fusión	DL50 aproximada (ratones) (g/kg)
-CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	111°C	0,5
-CH ₂ -C ₆ H ₄ Cl (para)	C ₁₄ H ₁₂ ClNO ₂	154°C	3
-CH ₂ -CH ₂ Cl	C ₉ H ₁₀ ClNO ₂	100°C	0,8
-CH ₂ -CH ₂ -(N) piperidilo	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	106°C	0,8
-CH ₂ -CH.OH-CH ₂ OH	C ₁₀ H ₁₃ NO ₄	134°C	3
-(CH ₂) ₃ -SO ₂ -C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ S	142°C	3
-(CH ₂) ₅ -O-C ₆ H ₄ -CONH (orto)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄	229°C	3
-(CH ₂) ₈ -CH ₃	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂	60°C	4
-(CH ₂) ₁₀ -CH ₃	C ₁₈ H ₂₉ NO ₂	67°C	2

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

5. 1.- Procedimiento de preparación de nuevos éteres de la 2-hidroxi-benzamida, correspondientes a la fórmula



I

en la cual R se elige del grupo constituido por los radicales:

