



4 1 2 4 5 7

P.- 53.699

B 25054
Case P.O.
(Ph) 5347 LH/GH
(SDG)

4 1 2 4 5 7

Int. Cl. C07c, A61k

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York 17,
N.Y., Estados Unidos de América.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE
ACIDO BENZOICO"

(Clase Internacional C07c, A61k)

412457

14



La aterosclerosis, una forma de arteriosclerosis, se caracteriza por la deposición de líquidos en la aorta, y en las arterias coronaria, cerebral y periférica de las extremidades inferiores. A medida que estas masas aumentan en tamaño, se suscita el riesgo de la trombosis y de la oclusión siguiente.

Aún cuando la etiología de esta enfermedad no se comprende completamente, se ha encontrado que aquellos que padecen aterosclerosis presentan niveles elevados de lipoproteína de plasma, de la cual los constituyentes principales son el colesterol y los triglicéridos. Además de la recomendación de que se observen hábitos dietéticos que conducen a niveles más bajos de beta-lipoproteína, se han usado varios agentes terapéuticos tales como estrógenos, análogos de tiroxina, preparaciones de sitosterol y, más recientemente Atromid-S (p-clorofenoxiisobutirato de etilo) para reducir los niveles del colesterol en personas propensas a llegar a esta condición.

Se ha encontrado ahora que los ácidos benzóicos y más particularmente una serie de ácidos benzóicos polisustituídos son eficaces para reducir los niveles del lípido de plasma y puede esperarse que sean útiles en el tratamiento de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares relacionadas que están asociadas con los

412457



niveles elevados del lípido.

Los derivados del ácido benzóico se conocen en la literatura química desde hace tiempo y se informa que poseen utilidades variadas, la más común de las cuales, siendo como intermedios que conducen a estructuras químicas más complicadas y diversas. Por ejemplo, en la especificación Holandesa Número 6.607.608 se da a conocer que los ácidos S-fenaciltiosalicílicos, son útiles en la síntesis de benzotiofenos que se informa que son valiosos debido a sus actividades analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias, antitusivas, anestésicas locales, antiespasmódicas y antihistamínicas.

Los derivados del ácido benzóico se utilizan en la síntesis de dibenz[b,e]oxepinas tricíclicas (Collect. Czech. Chem. Commun., 32, 3448, 1967; C.A. 68, 29677r, 1968) y dibenzo[b,f]tiepinas (Collect. Czech. Chem. Commun., 33, 1852, 1968; C.A., 69, 86950u, 1968), útiles como agentes neurotrópicos y psicotrópicos.

Los ésteres de quinuclidinilo, reivindicados en la patente Norteamericana Número 3.405.134 como estimulantes del sistema nervioso central, utilizan el ácido m-benciloxibenzóico en la preparación de los productos finales.

Baker y otros, Diario de la Química Medicinal,

7-3-73

412457

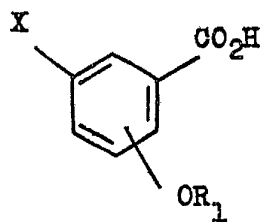


10, 1129 (1967), ha demostrado recientemente que ciertos derivados de fenaciloxi y de acetoni-
loxi del ácido benzóico, son inhibidores de la alfa-quimotripsina.

Recientemente, se ha dado a conocer en la
5 patente Belga Número 724.121, que el ácido m-fluoben-
zóico, posee actividad analgésica, antipirética e hi-
polipémica.

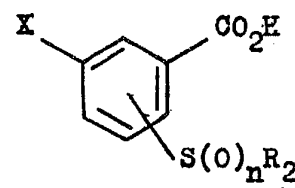
Los agentes hipolipémicos de esta invención
se representan mediante las fórmulas:

10

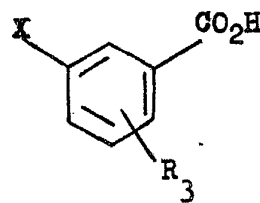


15

I



II



20

III

y las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los
mismos, en donde:

X se selecciona del grupo que consiste de
25 flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi y trifluometilo;

7-3-73

412457



R₁ se selecciona del grupo que consiste de metilo, bencilo, bencilo substituído en donde el substituyente se selecciona del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluometilo y 3,4-di-

5

metoxi y acilmetilo de la fórmula $\text{RCCH}_2\text{-}$ en donde R se selecciona del grupo que consiste de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y fenilo y fenilo substituído en donde el substituyente seleccionado del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, trifluometilo y metoxi;

10

R₂ se selecciona del grupo que consiste de metilo, 2-hidroxietilo, alilo, metalilo, crotilo y acil

15

metilo de la fórmula $\text{RCCH}_2\text{-}$, en donde R se selecciona del grupo que consiste de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo y fenilo substituído en donde el substituyente se selecciona del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, trifluometilo y metoxi;

20

n es un entero de 0 a 2; y

R₃ se selecciona del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y metilo.

25

Son de interés específicos los compuestos de la fórmula I en donde X es cloro y R₁ es bencilo, 3,4-dimetoxibencilo o acilmetilo de la fórmula $\text{RCCH}_2\text{-}$,

412457



en donde R es alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde X es trifluometilo y R₁ es metilo o bencilo.

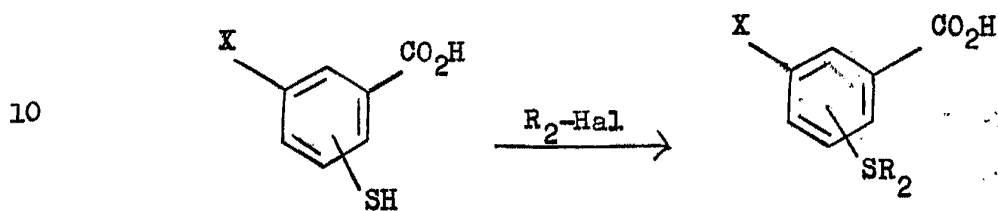
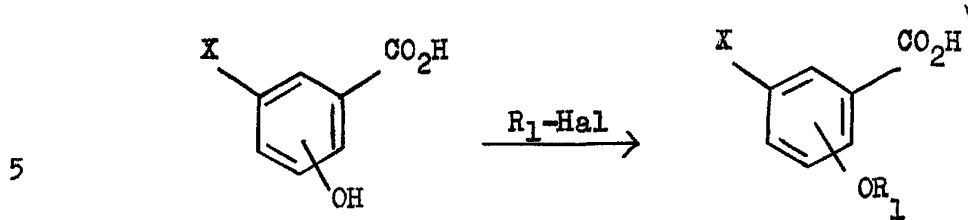
5 Un segundo grupo de compuestos preparados son aquellos de la fórmula II en donde X es trifluometilo, n es 0 y R₂ es alilo, metalilo o fenacilo, y en donde X es cloro, n es 0 y R₂ es 2-hidroxi etilo o fenacilo.

10 Se consideran también dentro del alcance de esta invención, los compuestos de la fórmula I en donde R₁ es fenilo y fenilo substituído mediante substituyentes sencillos que se encuentran usualmente en los anillos aromáticos, es decir, alquilo, halo, alcoxi, etc.

15 De conformidad con el procedimiento empleado para sintetizar los ácidos benzóicos substituídos de las fórmulas I y II, en donde X es flúor, cloro, bromo, metilo y metoxi, n es 0 y R₁ y R₂ son como se ha indicado anteriormente y es ilustrativa la siguiente
20 gráfica en donde Hal- es un halógeno apropiado.

25

412457



15 Ambas de las reacciones anteriormente ilustra
 das, se llevan a cabo bajo condiciones semejantes, bien
 conocidas para aquellas personas expertas en el ramo
 y consiste de calentar una sal básica de fenol o tiofe
 nol, con por lo menos una cantidad equimolar del ha-
 20 luro apropiado, R_1 -Hal o R_2 -Hal, en un solvente inerte
 a la reacción.

 Por razones de conveniencia, la sal básica
 del fenol o tiofenol, siendo la sal preferida de sodio,
 se genera in situ, empleando uno o más de las bases de
 25 hidruro de sodio, metóxido de sodio, hidróxido de so-

412457



dio o carbonato de sodio. Por lo menos se usa un equivalente de la base con tanto así como un exceso del 100 por ciento.

5 El solvente puede variar considerablemente en su naturaleza y consistir de uno o más de aquellos que se seleccionan de dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hexametilfosforamida, acetona, etanol, metanol y agua.

10 En la práctica, una solución o suspensión de fenol o tiofenol requerido en un solvente inerte a la reacción, se trata con una o más de las bases anteriormente mencionadas, seguido por la adición del haluro apropiado, R_1 -Hal o R_2 -Hal. Por lo general es ventajoso llevar a cabo la reacción a temperaturas elevadas, 15 siendo la escala preferida de 75° a 150° C. El tiempo de reacción no es crítico y depende de la temperatura, la concentración y reactividad de los reactivos de partida. Han sido adecuados períodos de tiempo de 20 1 a 12 horas, para proporcionar los productos deseados en rendimientos buenos a moderados.

Un método conveniente para el aislamiento del producto consiste en diluir con agua la mezcla de reacción enfriada, seguido por acidificación con ácido clorhídrico de concentración 6N. El precipitado resultante se filtra luego, se seca y se recristaliza a 25

412457

14



partir de un solvente apropiado.

Los fenoles y tiofenoles de partida en donde X es trifluometilo y el grupo de hidroxilo o de mer-
capto que va a aislarse están en las posiciones orto ó
5 para con respecto a la mitad del trifluometilo, repre-
sentan un caso especial, puesto que el fenol o los tio-
fenoles no pueden alquilarse bajo las condiciones de
reacción básicas anteriormente descritas. Los compues-
tos de la presente invención relacionados con I y II
10 en donde X es trifluometilo y R_1O- o R_2S- están en la
posición orto ó para con respecto al sustituyente de
trifluometilo, se preparan desplazando un halógeno aro-
mático en la posición orto o para con respecto al subs-
tituyente de trifluometilo mediante el alcohol requere-
15 rido, R_1OH , o el mercaptano R_2SH . Además, frecuentemen-
te es ventajoso emplear, en vez del ácido halobenzóico
substituído con trifluometilo, el halobenzonitri-
lo substituído con trifluometilo correspondiente que,
después de que se completa la reacción, puede hidroliz-
20 zarse apropiadamente para formar el ácido benzóico.

La reacción anteriormente descrita por lo
general se lleva a cabo poniendo en contacto el ácido
o nitrilo halobenzóico de trifluometilo apropiado con
por lo menos una cantidad equimolar del alcohol o mer-
25 captano requerido, más tanto así como de 10 a 50 por

7-2-73

412457

14



ciento en exceso en un solvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido o hexametilfosforamida y empleando de 1 a 2 equivalentes molares de una base tal como metóxido de sodio o hidruro de sodio.

5 Dicha reacción por lo general se lleva a cabo a temperaturas elevadas de 80° a 150°C. durante 2 a 10 horas. El producto deseado se aísla diluyéndose con agua la mezcla de reacción, seguido por el ajuste del pH hasta un valor de 3 con ácido clorhídrico de concentración 6N.

10

En aquellos casos en donde se emplea el nitrilo, el ácido benzóico se obtiene mediante hidrólisis subsecuente del producto empleando hidróxido de sodio etanólico acuoso a temperaturas de baño de vapor y tiempos de reacción de 12 a 24 horas.

15

Aquellos congéneres del ácido benzóico de trifluometilo, en donde el hidroxilo o mercapto están situados en la posición meta, con respecto al sustituyente de trifluometilo, deben aislarse directamente mediante el procedimiento anteriormente descrito.

20

Los ácidos hidroxibenzóicos requeridos que se emplean como los materiales de partida que conducen a los compuestos de la fórmula I pueden ya sea obtenerse como reactivos comerciales o son bien conocidos en la literatura química para aquellas personas

25

412457



expertas en el ramo.

Los ácidos mercaptobenzóicos correspondientes que se usan como los compuestos de partida para la preparación de aquellos congéneres relacionados con la fórmula II, pueden obtenerse comercialmente, o pueden sintetizarse ya sea del ácido hidroxibenzóico correspondiente empleando el método de Newman y otros, Diario de la Química Orgánica, 31, 3980 (1966), que da a conocer la acilación de un fenol con cloruro de dimetiltiocarbamilo, reordenamiento térmico en el dimetiltiocarbamato de S-arilo, e hidrólisis subsecuente para formar el tiofenol; o del ácido aminobenzóico correspondiente, usando el procedimiento de Tarbell y otros, "Síntesis Orgánica, Colección Volúmen III, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, Nueva York, 1955 página 809, que da a conocer la reacción de una sal de diazonio con xantato de etilo de potasio seguido por hidrólisis del intermedio para formar el tiofenol.

El ácido halobenzóico de trifluometilo apropiado y los benzonitrilos son compuestos que se han dado a conocer completamente en la literatura química.

Con respecto a los reactivos de alquilación empleados en el procedimiento que conduce a los compuestos de la presente invención, pueden obtenerse comercialmente el alilo, crotilo, metalilo y ciertos haluros de

412457



fenacilo y de bencilo. Aquellos haluros de bencilo que no se pueden obtener como sustancias químicas comerciales, pueden prepararse fácilmente por aquellas personas expertas en el ramo de acuerdo con los métodos dados a conocer por Fuson y McKeever, "Reacciones Orgánicas", Volumen I, John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, Nueva York, 1954, Capítulo 3; y de Wagner y Zook, "Química Orgánica Sintética, John Wiley & Sons., Inc., Nueva York, Nueva York, 1956, Capítulo 4. Los haluros de fenacilo y las cetonas de alquilo de alfa-halometilo se sintetizan de acuerdo con los métodos señalados por Wagner y Zook, "Química Orgánica Sintética", John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, Nueva York, 1956, Capítulo 4.

15 Los alcoholes de bencilo requeridos pueden ser sustancias químicas comerciales o pueden prepararse mediante una reducción del hidruro de aluminio de litio del benzoato de alquilo correspondiente, de acuerdo con los métodos señalados por Brown, "Reacciones Orgánicas", Volumen 6, John Wiley & Sons., Inc., Nueva York, Nueva York, 1951, Capítulo 10. Los acilcarbinoles requeridos, RCCH_2OH , se preparan mediante hidrólisis de los haluros de acilmetilo correspondientes, de acuerdo con el procedimiento de Straus, Ann, 393,



331 (1912), mientras que las cetonas de mercaptometilo

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{CCH}_2\text{SH} \end{array}$$
 correspondientes, se sintetizan a partir de haluros de acilmetilo apropiados, de acuerdo con los métodos dados a conocer por Reid, "Química Orgánica del Azufre Bivalente", Volumen I, Chemical Publishing, Co., In., Nueva York, Nueva York, 1958, capítulo 4, página 390.

Los sulfóxidos y sulfonas de la fórmula II, en donde $n = 1$ ó 2 , se sintetizan mediante oxidación, empleando agentes de oxidación normales, tales como peróxido de hidrógeno o permanganato de potasio.

Los compuestos hipolipémicos estructuralmente novedosos de la presente invención, comprenden aquellos de la fórmula I y sus sales básicas farmacéuticamente aceptables, en donde X se selecciona del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y trifluometilo y R_1 se selecciona del grupo que consiste de bencilo y bencilo substituído en donde el substituyente se selecciona del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluometilo y 3,4-dimetoxi y acilmetilo

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{CCH}_2- \end{array}$$
 de la fórmula $\text{R}-\text{CCH}_2-$, en donde R se selecciona del grupo que consiste de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y fenilo y fenilo substituído en don

412457

14



de el sustituyente se selecciona del grupo que consis
te de flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluometilo.

Son también estructuralmente novedosos los agen
tes hipolipémicos de la presente invención, representa
dos mediante la fórmula II y sus sales básicas farmacéu
5 ticamente aceptables, en donde Y se selecciona del gru
po que consiste de flúor, bromo y trifluometilo; R₂ se
selecciona del grupo que consiste de halilo, metalilo,

10 crotilo y acelmetilo de la fórmula $\text{RCCH}_2\text{-}$, en donde R
se selecciona del grupo que consiste de alquilo que con
tiene de 1 a 4 átomos de carbono y fenilo y fenilo subs
tituido, en donde el sustituyente se selecciona del gru
po que consiste de flúor, cloro, metilo, trifluometilo
15 y metoxi; y n es un entero de 0 a 2.

Los compuestos de la presente invención de
la fórmula III y sus sales básicas, farmacéuticamente
aceptables, puede obtenerse comercialmente, o se han
descrito en la literatura química y se sintetizan de
20 acuerdo con procedimientos normales conocidos, por ejem
plo aquellos señalados y dados a conocer por Moffett y
otros, Diario de la Química Medicinal, 11, 1020 (1968),
Karler y otros, Farmacodinámica Internacional de Arqui-
tectura, 173, 270 (1968), de Hansch y otros, Farmacolo-
25 gía Bioquímica, 19, 2193 (1970), de Muir y otros, Fisio-

412457



logía de las Plantas, 26, 369 (1951), de Zimmerman y
otros, Instituto Boyce Thompson Contr. 12, 321 (1942)
y en el "Diccionario de Compuestos Orgánicos", Oxford
University Press, Nueva York, Nueva York, 1965, Volú-
5 menes 1 a 5.

Como se ha manifestado anteriormente, una par-
ticularidad característica de los compuestos acídicos
de la presente invención es su capacidad para formar sa-
les básicas. Los congéneres del ácido de la presente in-
10 vención, se convierten en sales básicas mediante la in-
teracción del ácido con una base apropiada en un medio
acuoso o no acuoso. Dichos reactivos básicos, empleados
apropiadamente en la preparación de las sales pueden va-
riar en naturaleza y se destinan a proponer tales bases
15 como aminas orgánicas, amoníaco, hidróxidos de metal al-
calino, carbonatos, bicarbonatos, hidruros y alcóxidos,
así como hidróxidos de metal alcalinotérreo, hidruros
alcóxidos y carbonatos. Son representativas de dichas
bases el amoníaco, las aminas primarias tales como n-pro-
20 pilamina, n-butilamina, anilina ciclohexilamina, bencil-
amina, p-toluidina, etilamina, octilamina, aminas tercia-
rias, tales como dietilanilina, N-metilpirrolidina, N-
-metilmorfolina y 1,5-diazabicyclo-[4,3,0] noneno;
hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de
25 amonio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, hidróxido

412457



14 MAR 1973

de magnesio, hidruro de calcio e hidróxido de bario.

En la utilización de la actividad quimiotera
péutica de aquellos compuestos de la presente invención
que forman las sales básicas, se prefiere desde luego,
5 usar las sales farmacéuticamente aceptables. Aún cuando
la naturaleza de insolubilidad en agua, toxicidad ele-
vada, o falta de cristalinidad, pueden hacer que algu-
nas especies de sal sean menos apropiadas o menos desea-
bles para usarse en una aplicación farmacéutica deter-
minada, las sales insolubles en agua tóxicas, pueden con-
10 vertirse en los ácidos correspondientes, mediante des-
composición de las sales, tal y como se ha descrito en
lo que antecede, o alternativamente pueden convertirse
en cualquier sal básica, farmacéuticamente aceptable
15 deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables prefe-
ridas, son aquellas en donde el catión es amonio, sodio
o potasio.

Como se ha indicado anteriormente, los ácidos
benzóicos de la presente invención, todos pueden adaptar-
20 se fácilmente a uno terapéutico como agentes hipolipémi-
cos en los mamíferos. Son notables, debido a su eficacia
a este respecto los siguientes agentes: ácido 2-benci-
loxi-5-trifluometilbenzóico, ácido 2-benciloxi-5-cloro-
benzóico, ácido 2-(3,4-dimetoxibenciloxi)-5-cloroben-
25 zóico, ácido 2-acetoniloxi-5-clorobenzóico, ácido 2-me-

412457



5 toxi-5-trifluometilbenzónico, ácido 3-metoxi-5-trifluome-
tilbenzónico, ácido 2-aliltio-5-trifluometilbenzónico,
ácido 2-metilalilo-5-trifluometilbenzónico, ácido 3-fena-
ciltio-5-trifluometilbenzónico, ácido 2-(2-hidroxietil-
tio)-5-clorobenzónico y ácido 2-fenaciltio-5-cloroben-
zónico.

10 Los productos de la invención se prueban in vivo, para determinar la actividad hipolipémica en las
ratas. Grupos, cada uno consistiendo de 4 animales de
ratas macho normales Sprague-Dawley (Charles River) que
15 pesan de 160 a 220 gramos, se alimentan con alimento pa-
ra ratas, que contiene el compuesto que se está proban-
do durante dos períodos de alimentación durante la no-
che. A la mañana del siguiente día, los animales se anes-
20 tesiaron y se sangraron de la aorta abdominal. El coles-
terol del plasma total se determinó luego mediante el
método de J. J. Carr e I. J. Drekter, dado a conocer en
Química Clínica, 2, 353 (1956). La mayoría de las prue-
bas se llevaron a cabo a una concentración de alimenta-
ción de 0,15 a 0,25 por ciento en peso del compuesto que
se estaba probando, pero se emplearon niveles más bajos
de 0,01 a 0,10 por ciento en peso en algunos casos,
cuando se esperaba una potencia particularmente eleva-
da. El nivel del colesterol del plasma de los animales
25 tratados, se encontró que se había reducido significa-

412457



tivamente, cuando se comparó con los animales que no recibían el compuesto de prueba.

Esta prueba farmacológica para medir la actividad hipocolesterémica es una indicación segura de que puede esperarse una actividad semejante en los seres humanos, debido a que aquellos compuestos eficaces en la rata que se han probado en seres humanos, han demostrado una actividad semejante. El éster de etilo del ácido p-clorofenoxiisobutírico, vendido como Atromid-S, un agente hipocolesterémico bien conocido y químicamente eficaz, ocasiona una reducción en colesterol del 30 al 35 por ciento en la prueba de la rata, cuando se administra a un nivel de 0,25 por ciento en la alimentación.

Aún cuando el uso de la presente invención se encamina hacia el tratamiento de mamíferos en general, los preferidos son los seres humanos. Al determinar una dosis eficaz para la terapia de los seres humanos, se extrapolan frecuentemente resultados de las pruebas con animales, y se calcula una correlación entre el comportamiento de la prueba del animal y la dosificación propuesta para los seres humanos. Cuando hay disponible una norma empleada comercialmente, el nivel de la dosis del candidato clínico en los seres humanos, frecuentemente se determina comparando su funcionamiento con la norma, en una prueba de un animal. Por ejemplo, se em-

412457



plea Atromid-S como un agente hipolipémico normal y se
administra a los seres humanos a razón de 2,0 gramos
diariamente en dosis individuales. Se supone entonces
que, si los compuestos de la presente invención tienen
5 una actividad comparable a la Atromid-S en el ensayo de
la prueba, las dosis semejantes proporcionarán respues
tas comparables en los seres humanos.

Evidentemente, el médico determinará finalmen
te la dosificación que será más apropiada para una per
10 sona específica que variará con la edad, el peso y la
respuesta del paciente específico, así como la natura
leza y grado de los síntomas y las características far
macodinámicas del agente específico que vaya a adminis
trarse. Por lo general se administrará inicialmente do
15 sis pequeñas, con un aumento gradual en la dosificación
hasta que se determine el nivel óptimo. Frecuentemente
se encuentra que, cuando la composición se administra
oralmente, se requerirán cantidades más grandes del in
20 grediente activo para producir el mismo nivel que se
produce mediante una cantidad pequeña administrada pa
renteralmente.

Tomando en cuenta los factores anteriormente
citados, se considera que una dosificación diaria efec
25 tiva de los compuestos de la presente invención en los
seres humanos variará generalmente de 0,3 a 5 gramos por

412457

14



día en una sola dosis o dosis divididas. Estos valores son ilustrativos y desde luego, puede haber casos individuales, en donde se requieran escalas de dosis mayores o menores.

5 Los ácidos benzóicos de esta invención pueden administrarse ya sea solos o de preferencia en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Pueden combinarse con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de pastillas, cápsulas, comprimidos, troziscos, polvos, suspensiones o solu
10 luciones acuosas, elixires, jarabes y semejantes.

 Los portadores apropiados incluyen diluyentes sólidos o medios acuosos y solventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones farmacéuticas orales de esta
15 invención pueden endulzarse y aromatizarse apropiadamente, por medio de varios agentes que se emplean común
 mente para dicho objeto.

 Para la administración parenteral, pueden em
20 plearse soluciones o suspensiones de los ácidos benzóicos descritos en la presente, en aceite de ajonjolí o de cacahuete o en soluciones acuosas de propilenglicol, así como soluciones acuosas estériles de las sales solubles en agua correspondientes. Dichas soluciones son apropiadas para administración intramuscular y subcu-
25 tánea. Las soluciones acuosas estériles además son úti-

412457



les para inyección intravenosa, siempre y cuando su valor de pH se ajuste y regule apropiadamente si es necesario, y que el diluyente líquido se haga isotónico con salina o glucosa.

5 Los compuestos dados a conocer en la presente puede también ser útiles en otros aspectos de metabolismo anormal, siendo los últimos, posiblemente responsables por problemas clínicos en diabetes, pancreatitis, enfermedad de corazón coronaria y enfermedad cerebrovascular. Por lo tanto, la capacidad de los ácidos benzóicos polisustituídos de esta invención para regular el metabolismo del lípido, podría encontrar utilidad en el tratamiento de dicha enfermedad.

10 Se consideran también dentro del alcance de la presente invención, los compuestos relacionados con la fórmula III, en donde R_3 es amino o un derivado de amino, v.gr., amina mono- y di-sustituída, urea, o acilamina; y X es como se ha indicado anteriormente.

15 Se proporcionan los siguientes ejemplos únicamente para fines de ilustración y no deben interpretarse como limitaciones de esta invención, siendo posibles muchas variaciones sin desviarse del espíritu ni alcance de la misma.

25

7-3-73



412457

EJEMPLO 1

Acido 3-benciloxi-5-clorobenzóico.

A una solución de 173 miligramos (1 milimol)
5 de ácido 3-hidroxi-5-clorobenzóico en 2 mililitros de di-
metilformamida, se añaden 85 miligramos (2 milimoles) de
hidruro de sodio de 56,6 por ciento en una suspensión
de aceite. Después de diez minutos, la suspensión resul-
tante, se trata con 130 miligramos (1 milimol) de cloru-
10 ro de bencilo y la mezcla se calienta a temperatura de
100° C., durante una hora. La mezcla de reacción se en-
fría luego, se diluye con 5 mililitros de agua y se ex-
trae con éter. La fase acuosa se separa, se acidifica con
ácido clorhídrico de concentración 6N y el producto se
15 extrae con éter. El solvente de éter se remueve al vacío
y el producto residual se tritura con agua y se filtra.
El producto secado se sublima a temperatura de 125°C.,
y presión de 0,02 milímetros para proporcionar 50 mili-
gramos del producto deseado, de temperatura de fusión
20 de 127° a 129°C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{11}O_3Cl$:

C, 64,00; H, 4,22.

Encontrado: C, 64,07; H, 4,31.

25

7-3-73

412457



EJEMPLO 2

Acido 2-(3,4-dimetoxibenciloxi)-5-clorobenzóico

A una suspensión que resulta de 5,15 gramos
5 (0,03 moles) de ácido 5-clorosalicílico y 2,5 gramos (0,06
moles) de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 56,6
por ciento) en 50 mililitros de dimetilformamida, se añe
den 11 gramos (0,065 moles) de cloruro de 3,4-dimetoxiben
cilo y la mezcla se calienta a temperatura de 100° C.,
10 durante 40 minutos a 107° C. La mezcla de reacción se en
fría, se diluye con 150 mililitros de agua y se extree
con éter. La capa de eter se lava con una solución de hi
dróxido de sodio de concentración 1N, agua y se evapora
hasta sequedad final. El producto residual, el 2-(3,4-di
15 metoxibenciloxi)-5-clorosalicilato de 3,4-dimetoxibenci
lo se tritura con isopropanol, una cantidad de 7,5 gra
mos de temperatura de fusión de 70° a 83° C. Una muestra
pequeña se recristaliza de isopropanol, de temperatura
de fusión de 90 a 91,5° C.

20 Análisis calculado para $C_{25}H_{25}O_7Cl$:

C, 63,49; H, 5,33.

Encontrado: C, 63,84; H, 5,43.

El intermedio anterior citado, 7,5 gramos (15,8
milimoles) en 50 mililitros de acetona se trata con 50
25 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio
de concentración 1N y 25 mililitros de metanol y la solu



14

412457

ción se calienta en un baño de vapor durante de 3 a 4 minutos y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añaden 25 mililitros de agua y la acetona y el metanol se remueven bajo presión reducida. La solución
5 acuosa se extrae con éter y finalmente se acidifica con ácido clorhídrico de concentración 6N. El precipitado resultante se filtra y se seca, 4,8 gramos de temperatura de fusión de 101 a 105° C. El producto deseado se purifica mediante recristalización de metanol conteniendo
10 una cantidad pequeña de cloruro de metileno, de temperatura de fusión de 110° a 112°C.

Análisis calculado para $C_{16}H_{15}O_5Cl$:

C, 59,54; H, 4,68;

Encontrado; C, 59,60; H, 4,86

15

EJEMPLO 3

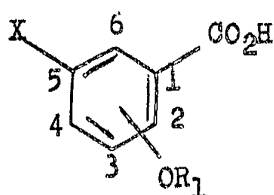
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 ó del Ejemplo 2, y comenzando con el ácido hidroxibenzóico
20 apropiado y haluro de bencilo, se sintetizan los siguientes congéneres:

25

7-3-73



412457



5

	X	R ₁	Posición del sustituyente -OR ₁	Procedi- miento
	F	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2	Ejemplo 2
10	F	C ₆ H ₅ CH ₂	4	Ejemplo 2
	F	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	3	Ejemplo 1
	F	2-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	2	Ejemplo 2
	F	3-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	4	Ejemplo 2
	F	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	3	Ejemplo 1
15	F	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	6	Ejemplo 2
	F	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	6	Ejemplo 2
	F	3-BrC ₆ H ₄ CH ₂ -	2	Ejemplo 2
	F	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂	3	Ejemplo 1
	F	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	2	Ejemplo 2
20	Cl	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2	Ejemplo 2
	Cl	C ₆ H ₅ CH ₂ -	6	Ejemplo 2
	Cl	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	3	Ejemplo 1
	Cl	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	2	Ejemplo 2
	Cl	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	4	Ejemplo 2
25	Cl	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	3	Ejemplo 1

412457

14



X	R ₁	Posición del sustituyente -OR ₁	Procedi- miento
	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	3	Ejemplo 1
5	2-BrC ₆ H ₄ CH ₂ -	6	Ejemplo 2
	3-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	2-	Ejemplo 2
	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	2	Ejemplo 2
	Br C ₆ H ₅ CH ₂ -	2	Ejemplo 2
	Br C ₆ H ₅ CH ₂	3	Ejemplo 1
10	Br 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	2	Ejemplo 2
	Br 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	4	Ejemplo 2
	Br 4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	3	Ejemplo 1
	Br 4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	6	Ejemplo 2
	B4 3-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	2	Ejemplo 2
15	Br 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	2	Ejemplo 2
	Br 4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	2	Ejemplo 2
	Br 4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	4-	Ejemplo 2
	Br 4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	3	Ejemplo 1

20

EJEMPLO 4Acido 2-benciloxi-5-trifluometilbenzico

A una solución de 10,8 gramos (0,1 mol) de alcohol de bencilo en 50 mililitros de dimetilsulfóxido se añaden 4,2 gramos (0,1 mol) de una suspensión al 56,6 por cien

7-3-73

- 26 -

412457



to de hidruro de sodio en aceite, y la mezcla se agita hasta que cesa la evolución de hidrógeno. Se añade 4-clo-
ro-3-cianobenzotrifluoruro (18,6 gramos; 0,09 moles) y
la mezcla resultante se calienta durante 3 a 4 horas a
5 temperaturas de baño de vapor. La reacción se enfría, se
diluye con 200 mililitros de agua y el precipitado resul-
tante se filtra y se seca. El intermedio, el 4-bencilo-
xi-3-cianobenzotrifluoruro, se recristaliza de isopropa-
nol, 10,8 gramos, temperatura de fusión de 69° a 70,5°C.

10 A 10 mililitros de etanol que contienen 4 mi-
lilitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio de
concentración 5N se añaden 600 miligramos del intermedio
anteriormente citado y la solución resultante se calien-
ta a temperatura de 90°C., durante la noche. La mezcla
15 de reacción se enfría, se extrae con éter y la capa acuo-
sa se acidifica con ácido clorhídrico de concentración
12N. El precipitado que se forma se filtra, se lava con
agua y se seca, 570 miligramos de temperatura de fusión
de 92° a 94°C. Una pequeña muestra se recristaliza para
20 análisis de éter y hexano, temperatura de fusión de
94,5° a 96°C.

Análisis calculado para $C_{15}H_{11}O_3F_3$:

C, 60,81; H, 3,74

Encontrado: C, 60,64; H, 3,81.

25

7-3-73

412457

14



EJEMPLO 5

Acido 3-benciloxi-5-trifluometilbenzónico

5 A una solución resultante de 206 miligramos
(1 milimol) de ácido 3-hidroxi-5-trifluometilbenzónico*
y 85 miligramos (2 milimoles) de una suspensión en acei
te al 56,6 por ciento de hidruro de sodio en 2 milili-
tros de dimetilsulfóxido se añaden 127 miligramos (1 mi-
limol) de cloruro de bencilo y la mezcla de reacción
10 se calienta a temperatura de 90° C., durante de 1 a 2
horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se
diluye con 10 mililitros de agua y se extrae con éter.
La fase acuosa se separa y se acidifica con ácido clor
hídrico de concentración 6N. El producto precipitado se
16 filtra, se seca y se sublima a temperatura de 125° C.,
y presión de ,05 milímetro, temperatura de fusión de
143° a 145° C.

Análisis calculado para $C_{15}H_{11}O_3F_3$:

C, 60,81; H, 3,74;

20 Encontrado: C, 60,80; H, 3,70.

*Hauptschein y otros, Diario de la Sociedad Americana
Química, 73, 1053 (1954)

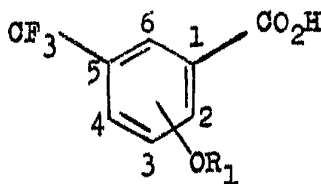
25

7-3-73

412457

EJEMPLO 6

Comenzando con los reactivos requeridos, y em
 pleando los procedimientos del Ejemplo 4 en el Ejemplo
 5, se preparan los siguientes ácido benzóicos:



10

	R_1	Posición del sustituyente $-OR_1$	Procedimiento
15	4- $FC_6H_4CH_2$	2	Ejemplo 4
	3- $FC_6H_4CH_2$	2	Ejemplo 4
	3- $FC_6H_4CH_2$	3	Ejemplo 5
	4- $ClC_6H_4CH_2$	2	Ejemplo 4
	4- $ClC_6H_4CH_2$	4	Ejemplo 4
20	2- $ClC_6H_4CH_2$	4	Ejemplo 4
	4- $BrC_6H_4CH_2$	2	Ejemplo 4
	3- $BrC_6H_4CH_2$	3	Ejemplo 5
	4- $CH_3C_6H_4CH_2$	2	Ejemplo 4
	2- $CH_3C_6H_4CH_2$	3	Ejemplo 5
25	4- $CH_3OC_6H_4CH_2$	2	Ejemplo 5

412457



	R_1	Posición del sustituyente $-OR_1$	Procedimiento
	$4-CH_3OC_6H_4CH_2-$	6	Ejemplo 4
5	$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3CH_2-$	2	Ejemplo 4
	$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3CH_2-$	3	Ejemplo 5
	$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3CH_2-$	4	Ejemplo 4
	$3-CF_3C_6H_4CH_2-$	2	Ejemplo 4
	$3-CF_3C_6H_4CH_2-$	3	Ejemplo 5
10	$C_6H_5CH_2$	6	Ejemplo 4

EJEMPLO 7

Acido 2-benciloxi-5-metoxibenzóico

- 15 Una solución de 5,0 gramos (0,03 moles) de ácido 2-hidroxi-5-metoxibenzóico en 50 mililitros de dimetilformamida, se trata con 2,5 gramos (0,06 moles) de nitrato de sodio en una suspensión en aceite al 56,6 por ciento seguido por la adición de 7,6 gramos (0,06 moles)
- 20 de cloruro de bencilo. La mezcla resultante se calentó a temperatura de 98° a 103° C., durante una hora, después de lo cual, las sustancias insolubles se filtran, el filtrado se diluye con 100 mililitros de agua y la solución acuosa se extrae con éter. La fase acuosa se descarta y
- 25 la fase de éter se seca sobre sulfato de sodio y se eva-

412457



para para proporcionar el intermedio, el 2-benciloxi-5-
-metoxibenzoato de bencilo, como un aceite en cantidad
de 5,0 gramos.

5 El éster intermedio se disuelve en 35 mililitros de etanol que contienen 30 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 1N y la solución resultante se calienta durante 50 minutos en un baño de vapor. El etanol se remueve al vacío y la mezcla se diluye con 20 mililitros de agua y
10 se extrae con éter. La fase de agua se acidifica con ácido clorhídrico de concentración 12N y el producto se extrae en éter. El éter se evapora y el producto crudo residual se cromatografía sobre 40 gramos de gel de sílice empacado en acetato de etilo. El producto deseado se eluye con 100 mililitros de acetato de etilo, 2,9
15 gramos, de temperatura de fusión de 88° a 92° C., y se recristaliza finalmente de cloruro de metileno y éter, 1,6 gramos, de temperatura de fusión de 93° a 94,5° C.

20 Análisis calculado para $C_{15}H_{14}O_4$:
C, 69,75; H, 5,46;
Encontrado: C 69,95; H, 5,59;

EJEMPLO 8

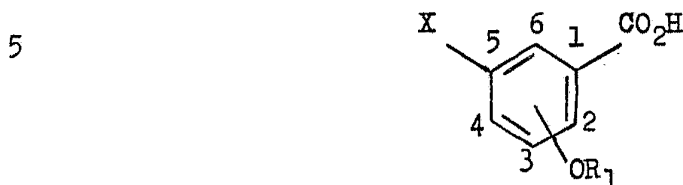
25 Empleando el procedimiento del Ejemplo 7 y co

412457

14



menzando con los reactivos químicos apropiados, se sintetizan los siguientes análogos:



10

<u>X</u>	<u>R₁</u>	Posición del substituyente -OR ₁	
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2	
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3	
CH ₃	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	2	
15	CH ₃	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	4
CH ₃	3-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	4	
CH ₃	3-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	6	
CH ₃	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ -	3	
CH ₃	3-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	3	
20	CH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	2
CH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	3	
CH ₃ O	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3	
CH ₃ O	C ₆ H ₅ CH ₂ -	6	
CH ₃ O	3-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	2	
25	CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	4

412457



	X	R ₁	Posición del substituyente -OR ₁
	CH ₃ O	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	2
5	CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	2
	CH ₃ O	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ -	3
	CH ₃ O	3-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	2
	CH ₃ O	4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	6
	CH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	2
10	CH ₃ O	2-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	2
	CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	2
	CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	3
	CH ₃ O	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	2
	CH ₃ O	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	3
15			

EJEMPLO 9

Acido 2-Acetoniloxi-5-clorobenzóico

20 A una solución de 5,16 gramos (0,03 moles) de ácido 5-clorosalicílico en 60 mililitros de etanol y 40 mililitros de agua que contienen 1,2 gramos (0,03 moles) de hidróxido de sodio, se añaden 2,8 gramos (0,03 moles) de cloroacetona y la solución se calienta a reflujo durante 5 horas. La solución resultante se enfría en un ba
25 ño de hielo y el producto precipitado se filtra, se seca

412457



y se cristaliza de éter, 800 miligramos de temperatura de fusión de 90° a 91° C.

Análisis calculado para $C_{19}H_{19}O_4Cl$:

C, 52,53; H, 3,97

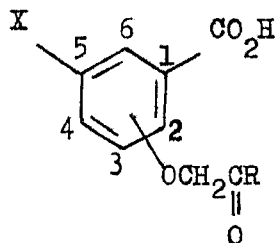
5

Encontrado C, 52,84; H, 4,04.

EJEMPLO 10

De manera semejante, empleando los materiales de partida requerido y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, se preparan los siguientes compuestos:

15



20

<u>X</u>	<u>R</u>	<u>Posición del sustituyente $-OCH_2CO$</u>	
F	CH_3-	2	
F	C_2H_5-	2	
F	C_2H_5-	3	
F	$n-C_3H_7-$	3	
25	F	$i-C_3H_7-$	4

412457



	X	R	Posición del sustituyente $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -OCH ₂ Cr
	F	$\underline{n}\text{-C}_4\text{H}_9$	6
5	Cl	CH ₃ -	2
	Cl	CH ₃ -	3
	Cl	$\underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7$ -	3
	Cl	$\underline{i}\text{-C}_3\text{H}_7$ -	3
	Cl	$\underline{s}\text{-C}_4\text{H}_9$ -	4
10	Cl	$\underline{n}\text{-C}_4\text{H}_9$ -	6
	Br	C ₂ H ₅ -	2
	Br	C ₂ H ₅ -	4
	Br	$\underline{i}\text{-C}_3\text{H}_7$ -	2
	Br	$\underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7$ -	2
15	CH ₃	CH ₃ -	2
	CH ₃	CH ₃ -	6
	CH ₃	$\underline{t}\text{-C}_4\text{H}_9$ -	2
	CH ₃	$\underline{n}\text{-C}_4\text{H}_9$ -	4
	CH ₃	$\underline{s}\text{-C}_4\text{H}_9$ -	6
20	OCH ₃	C ₂ H ₅ -	2
	OCH ₃	$\underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7$ -	3
	OCH ₃	$\underline{n}\text{-C}_4\text{H}_9$	3
	OCH ₃	$\underline{s}\text{-C}_4\text{H}_9$	6
	CF ₃	CH ₃ -	3
25	CF ₃	C ₂ H ₅ -	3

7-3-73

- 35 -

412457



	X	R	Posición del sustituyente	^C " -OCH ₂ Cr
	CF ₃	<u>i</u> -C ₃ H ₇	3	
5	CF ₃	<u>n</u> -C ₄ H ₉ -	3	

EJEMPLO 11Acido 3-fenáciloxi-5-trifluometilbenzónico

10 A 206 miligramos (1 milimol) de ácido 3-hidroxi-5-trifluometilbenzónico, disueltos en 2,5 mililitros de dimetilsulfóxido se añaden 85 miligramos (2 milimoles) de una suspensión de hidruro de sodio al 56,6 por ciento en aceite. Cuando ha cesado la evolución de hidrógeno,

15 se añaden 199 miligramos (1 milimol) de alfa-bromoacetofenona y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluye con 10 mililitros de agua y se extrae con éter. La fase acuosa

20 se acidifica y el producto se extrae con éter. La remoción del éter bajo presión reducida, seguida por sublimación a temperatura de 150°C., y presión de 0,1 milímetro, proporcionó el producto crudo, de temperatura de fusión de 180° a 182°C.

25 Análisis calculado para C₁₆H₁₁O₄F₃:

C, 59,26; H, 3,42;

Encontrado: C, 59,26; H, 3,60.

412457



EJEMPLO 12

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 11, co
menzando con el ácido hidroxibenzóico apropiado y haluro
de fenacilo para proporcionar los siguientes compuestos:
5 ácido 2-fenaciloxi-5-fluobenzóico, ácido 2-(4'-fluofena-
ciloxi)-5-fluobenzóico, ácido 2-(4'-fluofenaciloxi)-5-
-fluobenzóico, ácido 2-(2'-clorofenaciloxi)-5-fluobenzóí
co, ácido 3-(4'-metilfenaciloxi)-5-fluobenzóico, ácido
10 4-(4'-metilfenaciloxi)-5-clorobenzóico, ácido 3-(4'-meto
xifenaciloxi)-5-clorobenzóico, ácido 3-(4'-fluofenacilo
xi)-5-bromobenzóico, ácido 2-fenaciloxi-5-bromobenzóico,
ácido 3-(2'-metilfenaciloxi)-5-trifluometilbenzóico, áci
do 3-(4'-metoxifenaciloxi)-5-trifluometilbenzóico, ácido
15 3-(3'-trifluometilfenaciloxi)-5-trifluometilbenzóico,
ácido 4-(4'-fluofenaciloxi)-5-metilbenzóico, ácido 6-(3'-
-metoxifenaciloxi)-5-metilbenzóico, ácido 4-(2'-fluofena
ciloxi)-5-metoxibenzóico, ácido 3-(3'-clorofenaciloxi)-
-5-metoxibenzóico, ácido 6-(4'-metoxifenaciloxi)-5-meto
20 xibenzóico, ácido 2-(3'-trifluometilfenaciloxi)-5-meto-
xibenzóico y ácido 3-(fenaciloxi-5-metoxibenzóico.

EJEMPLO 13

25

Acido 2-metiltio-5-trifluometilbenzóico

7-3-73

- 37 -

412457



En 75 mililitros de dimetilformamida que contienen 20 mililitros de una solución de hidróxido de sodio de concentración 5N se burbujea mercaptano de metilo hasta que se observa un aumento en peso de 6,3 gramos (un exceso de ~ 30 por ciento) seguido por la adición de 20,5 gramos (0,1 mol) de 4-cloro-3-cianobenzotri-
5 fluoruro. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, el sólido precipitado se filtra y el filtrado se diluye con 500 mililitros
10 de agua y se extrae con éter. La capa de éter se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta formar un semisólido que al triturarse con hexano proporciona un intermedio deseado, el 4-metiltio-3-cianobenzotri-
15 trifluoruro como un sólido cristalino, 15,2 gramos, temperatura de fusión de 68° a 72° C.

13 gramos del intermedio anterior citado en 150 mililitros de etanol que contiene 200 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20 por ciento, se calienta a temperatura de 90° C., durante 18 horas.
20 La mezcla de reacción se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico de concentración 12N y el precipitado resultante se filtra y se seca, * 14,2 gramos de temperatura de fusión de 198° a 200° C. Una pequeña muestra se sublima a temperatura de 125° a 135° C., y a presión de 0,02
25 milímetros, temperatura de fusión de 198,5° a 200°C.

412457



Análisis calculado para $C_9H_7O_2SF_3$:

C, 45,76; H, 2,99

Encontrado: C, 46,09; H, 3,10.

De manera semejante, se preparan: ácido 2-(2-
5 -hidroxietiltio)-5-trifluometilbenzónico, temperatura de
fusión de 153° a 154° C.; ácido 2-crotiltio-5-trifluome
tilbenzónico, de temperatura de fusión 139-141° C.; ácido
2-metaliltio-5-trifluometilbenzónico, temperatura de fu-
sión de 150° a 152° C., y ácido 2-aliltio-5-trifluometil
10 benzónico, temperatura de fusión de 178 a 190° C.

EJEMPLO 14

Acido 3-metiltio-5-trifluometilbenzónico

15 A una solución de 10 gramos (0,045 moles) de
ácido 3-mercapto-5-trifluometilbenzónico, y 100 mililitros
de una solución de hidróxido de sodio de concentración
de 1N en 100 mililitros de etanol, se añaden 3,8 milili
tros (0,06 moles) de yoduro de metilo. Después de que la
20 reacción se ha agitado a temperatura ambiente durante una
hora, se acidifica con ácido clorhídrico de concentración
12N y el precipitado del producto final se filtra y se
seca, 8,6 gramos, de temperatura de fusión de 135° a 140°C.
Una muestra se sublima a temperatura de 175° C., y a pre-
25 sión de 0,03 milímetros, de temperatura de fusión de

412457



151° a 152,5° C.

Análisis calculado para $C_9H_7O_2SF_3$:

C, 45,76; H, 2,99

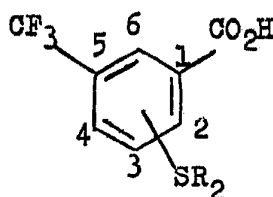
Encontrado: C, 45,85; H, 3,02.

5

EJEMPLO 15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 ó
del Ejemplo 14, y comenzando con los reactivos químicos
requeridos, se sintetizan los siguientes congéneres:

10



15

	<u>R₂</u>	<u>Posición del sustituyente -SR₂</u>	<u>Procedi miento</u>
20	CH ₃	4	Ejemplo 13
	CH ₃	6	Ejemplo 13
	CH ₂ =CH-CH ₂ -	3	Ejemplo 14
	CH ₂ =CH-CH ₂ -	4	Ejemplo 13
	CH ₃ CH=CH-CH ₂ -	3	Ejemplo 14
25	CH ₃ CH=CH-CH ₂ -	6	Ejemplo 13

7-3-73

- 40 -

412457



<u>R₂</u>	<u>Posición del sustituyente -SR₂</u>	<u>Procedi-</u> <u>miento</u>
CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂ -	3	Ejemplo 14
5 CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂ -	4	Ejemplo 13
HOCH ₂ CH ₂ -	3	Ejemplo 14
CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂ -	6	Ejemplo 13

EJEMPLO 16

10

Acido 3-Metiltio-5-clorobenzóico

De manera semejante al procedimiento del Ejemplo 14, el ácido 3-mercapto-5-clorobenzóico se pone en contacto con yoduro de metilo en metanol que contiene hidróxido de potasio como la base para rendir el producto deseado en un rendimiento del 70 por ciento, temperatura de fusión de 148° a 150° C.

15

Análisis calculado para C₈H₇O₂SCl:

C, 47,41; H, 3,48;

20

Encontrado: C, 47,55; H, 3,56.

EJEMPLO 17

De nuevo se empleó el procedimiento del Ejemplo 14, comenzando con los reactivos de partida apropiados

25

7-3-73

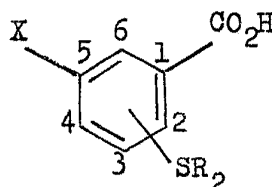
- 41 -

4124574



dos para proporcionar los siguientes análogos:

5



	<u>X</u>	<u>R₂</u>	<u>Posición del sustituyente -SR₂</u>
10	F	CH ₃ -	2
	F	CH ₃ -	4
	F	CH ₃ =CH-CH ₂ -	3
	F	CH ₃ CH=CH-CH ₂ -	3
15	F	CH ₃ CH=CH-CH ₂ -	4
	F	HOCH ₂ CH ₂ -	3
	Cl	CH ₃ -	2
	Cl	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂ -	2
	Cl	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂ -	3
20	Cl	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂ -	6
	Cl	HOCH ₂ CH ₂ -	2
	Br	CH ₃ -	2
	Br	CH ₃ -	3
	Br	CH ₃ -	4
25	Br	HOCH ₂ CH ₂ -	2

412457



X	R ₂	Posición del sustituyente -SR ₂	
	Br	CH ₂ =CH-CH ₂ -	2
	OH ₃	CH ₃ -	2
5	OH ₃	CH ₃ -	6
	OH ₃	CH ₃ CH=CH-CH ₂ -	2
	OH ₃	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂ -	2
	OH ₃	HOCH ₂ CH ₂ -	2
	OH ₃ O	CH ₃ -	2
10	OH ₃ O	CH ₂ =CH-CH ₂ -	3
	OH ₃ O	CH ₂ =CH-CH ₂ -	4
	OH ₃ O	CH ₂ =CH-CH ₂	6
	OH ₃ O	CH ₃ CH=CH-CH ₂ -	2
	OH ₃ O	CH ₃ CH=CH-CH ₂ -	3
15			

EJEMPLO 18

Acido 2-fenaciltio-5-trifluometilbenzóico

Una suspensión de 14 gramos (0,06 moles) de 20 2-cloro-5-trifluobenzoato de metilo, 9,0 gramos (0,06 moles) de alfa-mercaptoacetofenona y 4,2 gramos (0,03 moles) de carbonato de potasio en 45 mililitros de dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se añaden 200 mililitros de éter y la mezcla resultante se extrae con agua. La capa de éter se se- 25

412457



para, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta formar un aceite que se cristaliza al tratarse con éter de isobutilo, 1,6 gramos, temperatura de fusión de 128,5° a 130° C. La muestra analítica del intermedio, el 2-fenaciltio-5-trifluometilbenzoato de metilo, se purifica mediante sublimación a temperatura de 120° C., y presión de 0,01 milímetro, de temperatura de fusión de 127° a 129° C.

Análisis calculado para $C_{17}H_{13}O_3SF_3$:

C, 57,62; H, 3,70;

Encontrado: C, 57,66; H, 3,70.

El ácido deseado se prepara a partir de éster crudo, a través de hidrólisis básica leve.

EJEMPLO 19

15

Acido 3-fenaciltio-5-trifluometilbenzónico

Una mezcla de 1,33 gramos (6 milimoles) de ácido 3-mercapto-5-trifluometilbenzónico, 12 mililitros de una solución de hidróxido de sodio de concentración 1N y 930 miligramos (6 milimoles) de alfa-cloroacetofenona en 20 mililitros de etanol, se agita a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con éter y la fase acuosa resultante se acidifica con ácido clorhídrico de concentración 2N. El aceite de color amarillo pálido que se separa se

412457



	R_2	Posición del sustituyente $-SR_2$	Procedi- miento
5	$\begin{array}{c} O \\ \\ C_2H_5CCH_2- \end{array}$	3	Ejemplo 19
	$\begin{array}{c} C \\ \\ (CH_3)_2CHCCH_2- \end{array}$	4	Ejemplo 18
	$\begin{array}{c} O \\ \\ C_6H_5CCH_2- \end{array}$	4	Ejemplo 18
10	$\begin{array}{c} O \\ \\ C_6H_5CCH_2- \end{array}$	6	Ejemplo 18
	$\begin{array}{c} O \\ \\ 4-FC_6H_4CCH_2 \end{array}$	3	Ejemplo 19
15	$\begin{array}{c} C \\ \\ 4-FC_6H_4CCH_2 \end{array}$	6	Ejemplo 18
	$\begin{array}{c} O \\ \\ 3-ClC_6H_4CCH_2 \end{array}$	2	Ejemplo 18
	$\begin{array}{c} O \\ \\ 4-ClC_6H_4CCH_2 \end{array}$	3	Ejemplo 19
20	$\begin{array}{c} O \\ \\ 4-CH_3C_6H_4CCH_2- \end{array}$	3	Ejemplo 19
	$\begin{array}{c} O \\ \\ 3-CH_3OC_6H_4CCH_2- \end{array}$	3	Ejemplo 19
25	$\begin{array}{c} O \\ \\ 4-CH_3OC_6H_4CCH_2- \end{array}$	3	Ejemplo 19

412457



	Posición del sustituyente	Procedi-
<u>R₂</u>	<u>-SR₂</u>	<u>miento</u>
5	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{-}$	Ejemplo 18
	3-CF ₃ C ₆ H ₄ CCH ₂ -	Ejemplo 19

EJEMPLO 21

10

Acido 2-fenaciltio-5-clorobenzoico

Una solución de 18,9 gramos (0,1 mol) de ácido 5-clorotiosalicólico, 15,4 moles (0,1 mol) de alfa-cloroacetofenona y 8 gramos (0,2 moles) de hidróxido de sodio en 200 mililitros de etanol que contienen 45 mililitros de agua, se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de remover una cuarta parte del alcohol bajo presión reducida, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico y el producto filtrado resultante, se filtra, 5,0 gramos, de temperatura de fusión de 154° a 156° C. La muestra analítica tiene una temperatura de fusión de 156° a 157,5° C.

15

20

Análisis calculado para C₁₅H₁₁O₃SCl:

C, 58,72; H, 3,62.

25

Encontrado: C, 58,59; H, 3,74.

7-3-73

412457

EJEMPLO 22

De manera semejante al procedimiento del Ejemplo 21, pero substituyendo cloroacetona por la cloroacetofenona, se prepara el ácido 2-acetoniltio-5-clorobenzóico correspondiente, de temperatura de fusión 139° a 140° C.

Análisis calculado para $C_{10}H_9O_3Cl$:

C, 49,08; H, 3,71.

Encontrado: C, 49,21; H, 3,80.

10

EJEMPLO 23

Comenzando con los reactivos químicos apropiados y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, se preparan los siguientes ácido benzóicos:

ácido 2-acetoniltio-5-fluobenzóico, ácido 4-fenaciltio-3-fluobenzóico, ácido 3-(4'-fluofenaciltio)-5-fluobenzóico, ácido 3-(4'-metoxifenaciltio)-5-fluobenzóico, ácido 2-(3'-metilfenaciltio)-5-clorobenzóico, ácido 2-(4'-metoxifenaciltio)-5-clorobenzóico, ácido 3-(3'-trifluometilfenaciltio)-5-clorobenzóico, ácido 3-acetoniltio-5-clorobenzóico, ácido 2-isobutirilmetiltio-5-clorobenzóico, ácido 2-acetoniltio-5-bromobenzóico, ácido 3-(4'-metoxifenaciltio)-5-bromobenzóico, ácido 4-(3'-trifluometilfenaciltio)-5-bromobenzóico, ácido 2-(4'-clorofenaciltio)-5-bromobenzóico,

25

7-3-73



tio)-5-bromobenzóico, ácido 2-acetoniltio-5-metilbenzóico,
 ácido 2-fenaciltio-5-metilbenzóico, ácido 2-(4'-fluofena-
 ciltio)-3-metilbenzóico, ácido 2-(4'-metoxifenaciltio)-5-
 -metilbenzóico, ácido 2-acetoniltio-5-metoxibenzóico, áci
 5 do 3-fenaciltio-5-metoxibenzóico, ácido 2-(4'-clorofena-
 ciltio)-5-metoxibenzóico, ácido 2-(4'-metilfenaciltio)-3-
 metoxibenzóico y ácido 3-(3'-trifluometilfenaciltio)-5-
 -metoxibenzóico.

10

EJEMPLO 24Acido 3-Fenacilsulfinil-5-trifluometilbenzóico

Una solución de 2,6 gramos (7,5 milimoles) de
 ácido 3-fenaciltio-5-trifluometilbenzóico y ,75 milili-
 15 tros de peróxido de hidrógeno al 30 por ciento en 15 mi-
 lilitros de ácido acético, se calienta en un baño de va-
 por durante una hora, después de lo cual, la mezcla de
 reacción se enfría y se diluye con agua hasta el punto de
 turbidez. El producto cristalino que se forma al dejarse
 20 reposar se filtra, 1,0 gramo, temperatura de fusión de 148º
 a 151º C., y se cristaliza finalmente de acetona y éter
 de isopropilo, 850 miligramos, de temperatura de fusión
 154º a 155º C.

25

Análisis calculado para $C_{16}H_{11}O_4SF_3$:

C, 53,93; H, 3,11.

Encontrado: C, 54,11; H, 3,29.

7-3-73

412457¹⁴EJEMPLO 25Acido 2-Fenacilsulfonil-5-clorobenzóico

De manera semejante al procedimiento del Ejemplo 24, 1,0 gramo (3 milimoles) de ácido 2-fenaciltio-
 5 -5-clorobenzóico, y 3 mililitros de peróxido de hidrógeno al 30 por ciento en 40 mililitros de ácido acético, rindieron 800 miligramos de la sulfona deseada, de temperatura de fusión de 170° a 171° C.

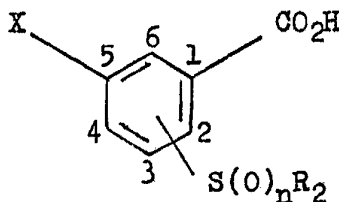
Análisis calculado para $C_{15}H_{11}O_5Scl$:
 C, 53,18; H, 3,27.
 Encontrado: C, 53,16; H, 3,32.

EJEMPLO 26

15

Los siguientes fulfóxidos y sulfonas se preparan a partir de las sustancias químicas requeridas, repitiendo los procedimientos de los Ejemplo 24 y 25, respectivamente:

20



25

7-3-73

412457



	<u>X</u>	<u>R₂</u>	<u>n</u>	<u>Posición</u>
	CF ₃	CH ₃ -	1	2
	CF ₃	HOCH ₂ CH ₂ -	1	2
	CF ₃	HOCH ₂ CH ₂ -	2	2
5	CF ₃	CH ₂ =CH-CH-	1	2
	CF ₃	CH ₃ -	2	4
	F	CH ₃ -	1	4
	F	CH ₃ -	2	4
	F	CH ₃ CH=CH-CH ₂ -	2	3
10	F	HOCH ₂ CH ₂ -	1	3
	Cl	CH ₃ -	1	2
	Cl	CH ₃ -	2	2
	Cl	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂ -	1	6
	Cl	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂ -	1	3
15	Br	CH ₂ -	2	2
	Br	CH ₃ -	2	3
	Br	HOCH ₂ CH ₂ -	1	2
	Br	HOCH ₂ CH ₂ -	2	2
	CH ₃	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂ -	1	2
20	CH ₃	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	2	2
	OCH ₃	CH ₂ =CHCH ₂ -	1	3
	OCH ₃	CH ₂ =CHCH ₂ -	2	3
	OCH ₃	CH ₂ =CHCH ₂ -	1	4
	OCH ₃	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	1	3
25	OCH ₃	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	2	3

4124574



	<u>X</u>	<u>R₂</u>	<u>n</u>	<u>Posición</u>
	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CCH}_2^- \end{array}$	2	3
5	CF ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CCH}_2^- \end{array}$	1	3
	CF ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CCH}_2 \end{array}$	2	3
	CF ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ 4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CCH}_2 \end{array}$	1	6
10	CF ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ 3\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CCH}_2^- \end{array}$	1	2
	CF ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ 3\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CCH}_2 \end{array}$	2	2
15	CF ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ 3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CCH}_2^- \end{array}$	1	3
	CF ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CCH}_2^- \end{array}$	2	3
	F	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CCH}_2^- \end{array}$	2	2
20	F	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CCH}_2^- \end{array}$	2	4
	F	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CCH}_2 \end{array}$	1	3
25	Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CCH}_2^- \end{array}$	1	2

7-3-73

- 52 -

412457



	<u>X</u>	<u>R₂</u>	<u>n</u>	<u>Posición</u>
	Cl	$3-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	2	2
5	Cl	$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	2	2
	Cl	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	1	3
	Cl	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	2	3
10	Br	$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	2	3
	Br	$3-\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	1	4
15	Br	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	2	2
	CH ₃	$2-\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	2	2
	CH ₃	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	1	2
20	CH ₃	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	2	2
	CH ₃	$4-\text{FC}_6\text{H}_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	1	2
25	CH ₃ ⁰	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	1	2

7-3-73

- 53 -

4124574



<u>X</u>	<u>R₂</u>	<u>n</u>	<u>Posición</u>
CH ₃ O	$\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	2	3
5 CH ₃ O	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	1	2
CH ₃ O	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2-$	2	2

EJEMPLO 27

10

Acido 3-metoxi-5-trifluometilbenzónico

Este producto se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 y consiste de poner en contacto el ácido 3-hidroxi-5-trifluometilbenzónico con yoduro de metilo en metanol que contiene metóxido de sodio como la base, de temperatura de fusión de 131° a 135° C.

15

Análisis calculado para C₉H₇O₃F₃:

C, 49,11; H, 3,20.

Encontrado: C, 49,28; H, 3,30.

20

EJEMPLO 28Acido 2-metoxi-5-trifluometilbenzónico

Comenzando con 4-cloro-3-cianobenzotrifluoruro y metóxido de sodio y siguiendo el procedimiento del Ejem

25

7-3-73

412457 143



5 plo 4, se prepara el producto anteriormente citado de temperatura de fusión de 105° a 106,5° C. La solicitud Holandesa Número 6.507.712 (C.A., 64 12606g) da a conocer una temperatura de fusión de 103° a 105° C., para este compuesto.

De manera semejante, se preparan el ácido 2-metoxi-3-trifluometilbenzónico y el ácido 3-trifluometil-4-metoxibenzónico.

10

EJEMPLO 29

15 Unos grupos de ratas macho normales (Sprague-Dawley Charles River) consistiendo cada uno de ellos de cuatro animales, que pesan de 160 a 220 gramos se alimentan con un alimento para ratas que contiene los compuestos de prueba durante dos períodos de alimentación durante la noche. A la mañana del tercer día, los animales se anestesian y se sangran de la aorta abdominal. El colesterol en el plasma total, se determina
20 luego mediante el método de J. J. Carr e I. J. Drechter dado a conocer en Química Clínica, 2, 353 (1956). La mayoría de las pruebas se llevan a cabo a una concentración en la alimentación de 0,15 a 0,25 por ciento en peso del compuesto que se está probando pero se emplean
25 en algunos casos niveles más bajos. La cantidad total

7-3-73

412457



del compuesto de prueba consumido se calcula del consumo del alimento a través del período de dos días y se tabula, en miligramos por kilogramo de peso a cuerpo por día, junto con el porcentaje asociado de la disminución del colesterol medido:

	Compuesto	% de disminución de <u>colesterol</u>	Dosificación diaria mg/ <u>kilogramo</u>
10	Acido 2-metoxi-5-trifluo- metilbenzónico	42	223
	ácido 2-benciloxi-5-trifluo metilbenzónico	41	256
15	ácido 2-cloro-5-trifluome- tilbenzónico	19	231
	ácido 2-benciloxi-5-cloro- benzónico	17	208
	ácido 3-benciloxi-5-trifluo metilbenzónico	18	164
20	ácido 2-metoxi-5-clorobenzó <i>l</i> co	28	217
	ácido 3-metoxi-5-trifluometil benzónico	48	214
25	ácido 2-acetoniloxi-5-cloroben zónico	32	158

412457

14



	<u>Compuesto</u>	<u>% de dismi- nución de colesterol</u>	<u>Dosificación diaria mg/ kilogramo</u>
5	ácido 2-(4'-clorobencilo- xi)-5-clorobenzóico	14	240
	ácido 2-metoxi-4-trifluo- metilbenzóico	39	227
	ácido 3-benciloxi-5-cloro- benzóico	20	178
10	ácido 2-benciloxi-5-metoxi benzóico	17	242
	ácido 2-(3',4'-dimetoxibenci loxi)-5-clorobenzóico	36	227
15	ácido 2,5-dimetoxibenzói- co	20	243
	ácido 3-cloro-5-trifluome- tilbenzóico	13	141
	ácido 2-bromo-5-trifluome- tilbenzóico	15	140
20	ácido 2,4-diclorobenzói- co	42	149
	ácido 2-bromo-5-clorobenzói co	16	106
25	ácido 2-metiltio-5-trifluo- metilbenzóico	27	255

412457

14 MAR 1973



	<u>Compuesto</u>	<u>% de dismi- nución de colesterol</u>	<u>Dosificación diaria mg/ kilogramo</u>
5	ácido 2-metilsulfinil-5- -trifluometilbenzónico	14	265
	ácido 2-aliltio-5-trifluo metilbenzónico	40	185
	ácido 2-fenaciltio-5-clo- robenzónico	31	219
10	ácido 2-fenacilsulfonil- -5-clorobenzónico	21	233
	ácido 3-fenaciltio-5-tri- fluometilbenzónico	20	229
15	ácido 3-fenacilsulfinil-5- -trifluometilbenzónico	20	147
	ácido 3-metilsulfonil-5- -trifluometilbenzónico	13	255
	ácido 2-(2'-hidroxietiltio)- -5-trifluometilbenzónico	22	253
20	ácido 2-(2'-hidroxietiltio)- -5-clorobenzónico	29	245
	ácido 2-acetoniltio-5-cloro benzónico	21	229
25	ácido 2-crotiltio-5-trifluo metilbenzónico	16	255

412457



	<u>Compuesto</u>	<u>% de dismi- nución de colesterol</u>	<u>Dosificación diaria mg/ kilogramo</u>
5	ácido 2-metil-5-tri- fluometilbenzónico	25	244
	ácido 3-metil-5-cloro- benzónico	22	199
	ácido 3-fluobenzónico	0	228
10	ácido 5-cloro-2-(4'-clo- rofenilureileno)benzónico	32	249
	ácido 5-trifluometil-2-ben- zil-aminobenzónico	17	148
	ácido 5-cloro-2-(n-propilu- reileno)benzónico	10	199
15	ácido 5-trifluometil-2-(3- -metilpiperidino)benzónico	27	196
	ácido 5-trifluometil-2- -(3,5-dimetilpiperidino)- benzónico	19	144
20	ácido 5-trifluometil-2-ace- tamido-benzónico	7	127
	ácido 5-trifluometil-2-ben- zamido-benzónico	26	128
25	ácido 5-trifluometil-2-die- tilaminobenzónico	6	141

7-3-73

- 59 -

412457

14



De manera semejante, cuando se prueban mediante el procedimiento anterior citado, los ácidos benzóicos siguientes también disminuyen los niveles de colesterol: ácido 3,5-difluobenzóico, ácido 2,5-difluobenzóico, ácido 2-cloro-5-fluobenzóico, ácido 3-fluoro-4-clorobenzóico, ácido 3-fluoro-4-bromobenzóico, ácido 2,3-dibromobenzóico, ácido 2-bromo-5-fluobenzóico, ácido 3,5-dibromobenzóico, ácido 3-fluoro-4-metilbenzóico, ácido 2-metil-5-fluobenzóico, ácido 2,5-dimetilbenzóico, ácido 2-metil-5-fluobenzóico, ácido 2-metil-5-metoxibenzóico, ácido 3-fluoro-5-trifluobenzóico, ácido 2-metil-5-metilbenzóico, ácido 3-bromo-5-metoxibenzóico, ácido-3-trifluoro-metil-4-metilbenzóico, ácido 2-cloro-5-metilbenzóico, ácido 2-cloro-5-metilbenzóico, ácido 2-metil-5-bromobenzóico, ácido 3-metil-5-metoxibenzóico, ácido 3-metoxi-4-fluobenzóico, ácido 3-fluoro-5-metoxibenzóico, ácido 3-bromo-5-metilbenzóico y ácido 3-metil-4-bromobenzóico.

20

EJEMPLO 30

Se prepara una composición farmacéutica sólida seca, combinando los siguientes ingredientes en las composiciones en proporción indicadas:

25

7-3-73

412457 14



	ácido 2-benciloxi-5-trifluometil	
	benzónico	50
	carbonato de calcio	20
	polietilenglicol, de peso molecular	
5	promedio de 4000	30

La mezcla seca se agita completamente para obtener una mezcla completamente uniforme. Se preparan luego cápsulas de gelatina suaves, elásticas y duras que contienen esta composición, empleando una cantidad suficiente de material para proporcionar en cada cápsula 190 miligramos del ingrediente activo.

EJEMPLO 31

15 Se prepara una composición farmacéutica sólida seca combinando los siguientes materiales juntos en las proporciones en peso especificadas:

	ácido 3-metoxi-5-trifluometilbenzónico	50
	citrate de sodio	25
20	ácido algínico	10
	pilolidona de polivinilo	10
	estearato de magnesio	5

Después de que se mezcla completamente la composición secada, se perforan pastillas de la mezcla, siendo cada pastilla de un tamaño como para contener 100 mi-

412457



5 ligramos del ingrediente activo. Se preparan también postillas que contienen respectivamente 5, 10, 25 y 50 miligramos del ingrediente activo, empleando las proporciones apropiadas del ácido 3-metoxi-5-trifluometilbenzónico y la mezcla de excipiente en cada caso.

EJEMPLO 32

Acido 2-benciloxi-5-trifluometilbenzónico

10

Sal de Sodio

15 A una solución de 400 miligramos (0,01 mol) de hidróxido de sodio en 30 mililitros de agua, se añaden en porciones y con agitación 2,96 gramos (0,01 mol) de ácido 2-benciloxi-5-trifluometilbenzónico. La solución ligeramente turbia se filtra y el filtrado se concentra a temperatura ambiente y bajo presión reducida hasta sequedad. La sal de sodio residual se tritura con acetona y se filtra.

20 De manera semejante, los productos de la presente invención se convierten en sus sales básicas, farmacéuticamente aceptables.

25

7-3-73

412457¹⁴

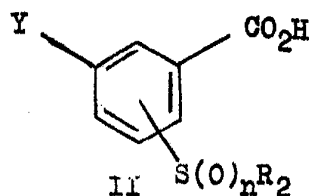
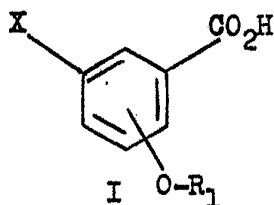


REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de ácido benzóico de las fórmulas:

10



15

y las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde: X se selecciona del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y trifluometilo; R_1

7-3-73

- 63 -

A handwritten signature in black ink, consisting of several stylized, overlapping loops and lines, positioned at the bottom left of the page.

412457

14 MAR 1963



se selecciona del grupo que consiste de bencilo y bencilo substituído, en donde el substituyente se selecciona del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluometilo, 3,4-dimetoxi y acilmetilo de

5

O
||

la fórmula $RCCH_2-$, en donde R se selecciona del grupo que consiste de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y fenilo y fenilo substituído en donde el substituyente se selecciona del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluometilo; Y se selecciona del grupo que consiste de flúor, bromo y trifluometilo; R_2 se selecciona del grupo que consiste de alilo, metalilo, crotilo y acilmetilo de la fór

10

O
||

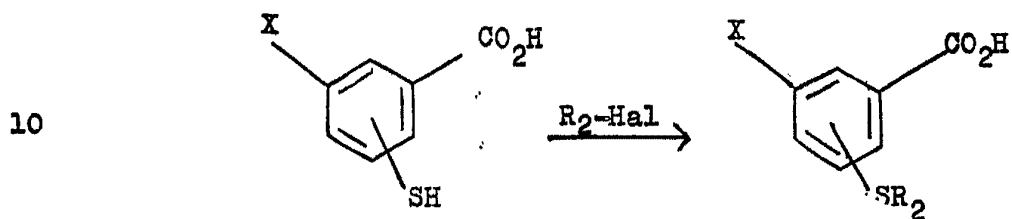
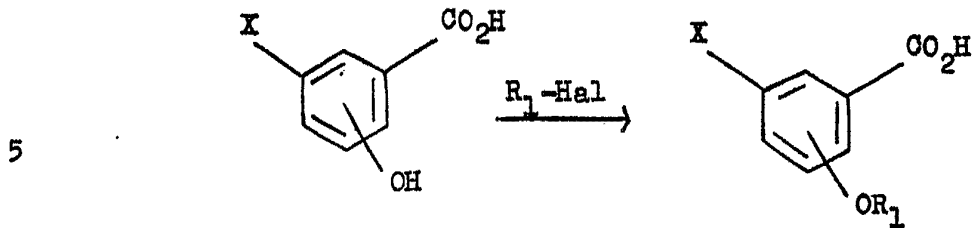
15

mula $RCCH_2-$, en donde R es como se ha definido en la que antecede; y \underline{n} es 0, 1 ó 2; caracterizado en que los fenoles o tiofenoles apropiados se hacen reaccionar con por lo menos una cantidad equimolar de los haluros apropiados de la siguiente manera:

20

7-3-73

- 64 -

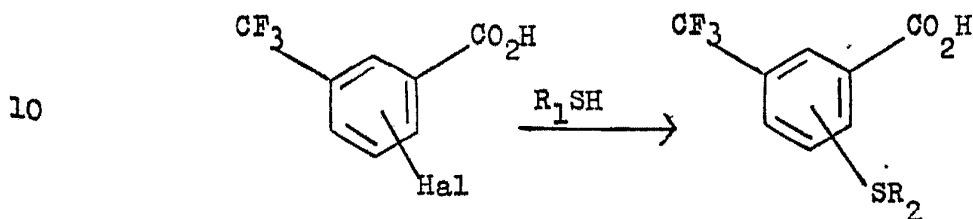
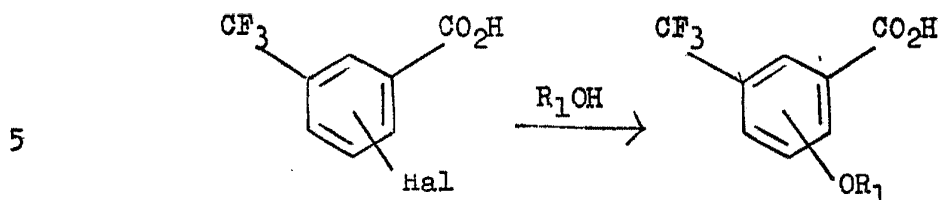


15 en donde X e Y son como se ha definido en lo que antecede, que no sean un trifluometilo que está en la posición orto o para con respecto al grupo OH ó SH;

R₁ y R₂ son como se ha definido en lo que antecede, y Hal es halógeno, o hacer reaccionar un ácido halobenzóico o nitrilo con por lo menos una cantidad equi-

20 molar de un alcohol o mercaptano, v.gr., de la siguiente manera:

4124570 JUL 1959



15 en donde R_1 , R_2 y Hal son como se ha definido en lo que antecede y los grupo OR_1 y OR_2 están en las posiciones orto o para con respecto al grupo de trifluorocarbonilo, hidrolizar el grupo de nitrilo y oxidar los sulfuros de la fórmula II a fin de formar los sulfóxidos o sulfonas correspondientes.

20 2ª.- Procedimiento para preparar compuestos de ácido benzóico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

412457

10



Esta Memoria consta de sesenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A. 10 JUL. 1975

Alberto de Elizaburu

Por Poder.

MP. 8.7.75

- 67 -