

S/Ref. Ry/hs/438

N/Ref. O.G. 28.779/mc.

PATENTE DE INVENCION

425000



30 A  
COFEID//A61K

M E M O R I A            D E S C R I P T I V A

S o b r e :

"METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO BENZOIL-  
BENZOICO".

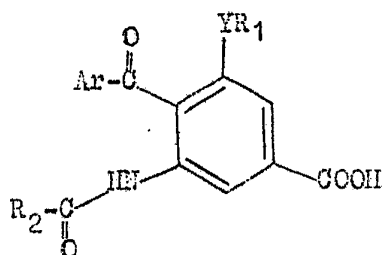
-----  
Solicitante: La Compañía danesa: LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS  
LTD. A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONS-AK-  
TIE SELSKAB) domiciliada en: DK-2750 BALLERUP (Dina-  
marca).

-----  
Inventores: D. Peter Werner Feit, alemán.  
D. Ole Bent Tvaermose Nielsen, danés.  
D. Herta Bruun, alemán.  
-----



Esta invención se refiere a un método para la preparación de una serie de nuevos compuestos, sus sales y ésteres que son valiosos en la práctica humana y veterinaria y --  
presentan la siguiente fórmula general:

5.



I

10.

en la que  $R_1$  representa un radical alquilo, alqueni-  
nilo lineal o ramificado en  $C_1-C_6$ , o un radical alquilo en --  
 $C_1-C_3$  sustituido con fenilo, halofenilo, trifluorometilfenilo,  
(alcoxi inferior) fenilo, o con un anillo heterocíclico de 5 ó

15.

6 elementos que no contenga más de dos heteroátomos selecciona  
do del grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno;  $R_2$  re  
presenta el hidrógeno o un radical alquilo, alqueni-  
nilo o alcoxi lineal o ramificado en  $C_1-C_6$ , siendo sustituido  
opcionalmente con halógeno, un alcoxi inferior o un radical -  
di-(alquilo inferior)amino; Ar representa un radical fenilo, -  
siendo sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo inferior,  
o alcoxi inferior; Y representa el oxígeno, azufre o un radical  
metileno.

20.

25.

En particular,  $R_1$  puede representar por ejemplo un -  
radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo  
o terc-butilo, o uno de los diferentes radicales pentilo, o --  
hexilo isoméricos, un radical alilo, o propargilo, un radical  
bencilo, fenetilo, fenilpropilo, o 2-, 3-, ó 4-trifluorometil  
fenilmetilo, un radical 2-, 3-, ó 4-metoxifenilmetilo, un ra-  
dical 2-, 3-, ó 4-piridilmetilo, 2- ó 3-furilmetilo, 2- ó 3-

30.



tienilmetilo, tiazolilmetilo, o imidazolilmetilo; o uno de los radicales etilo correspondientes.

En particular,  $R_2$  puede representar el hidrógeno, o un radical metilo, etilo, metoxi o etoxi.

5. Los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$  y Ar de la fórmula I pueden ser sustituidos adicionalmente en diferentes posiciones con diferentes grupos, tales como uno o más átomos de halógeno, por ejemplo átomos de cloro o bromo, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, por ejemplo trifluorometilo; grupos
10. amino, que son opcionalmente alquilados o acilados; grupos hidroxilo, que pueden ser eterificados, por ejemplo alcoxi inferior, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi o isobutoxi, o esterificados con ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, tales como ácidos alcanóicos inferiores, por
15. ejemplo ácido acético, propiónico o pivalico, ácidos alquenoícos inferiores, por ejemplo ácido acrílico o metacrílico, o con ácidos dicarboxílicos alifáticos inferiores, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, glutárico, adípico, maléico o fumárico o sus ésteres ácidos con alcanoles inferiores, por
20. ejemplo metanol o etanol; o grupos mercapto eterificados tales como radicales metiltio, etiltio, isopropiltio, butiltio o isobutiltio.

25. Siempre que se use la expresión "inferior" en esta memoria descriptiva en relación con un radical orgánico, la misma indica un contenido de 1 a 6 átomos de carbono.

30. Son de valor especial los compuestos preparados de acuerdo con la invención en los que se selecciona  $R_1$  a partir del grupo consistente en radicales alquilo lineales o ramificados en  $C_3-C_5$ , y estando sustituido un radical metilo con fenilo, furilo, tienilo, y piridilo, y los radicales etilo sus-



titulados de forma correspondiente.

5. Las sales de los compuestos preparados de acuerdo con la invención son sales farmacéuticamente aceptables, e incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos, la sal amónica, o las sales amidadas formadas, por ejemplo, a partir de mono-, di- o triamino-canolaminas o aminas cíclicas. Los ésteres de los compuestos se derivan preferentemente de alcoholes alifáticos inferiores, ciano-metanol y alcohol bencílico.

10. Se ha descubierto que los presentes compuestos poseen una pronunciada actividad diurética y/o salurética, lo que resulta sorprendente a la vista de la estructura química y la sustitución de un grupo sulfamilo con una función amido. La muy reducida excreción de iones potasio y su baja toxicidad hacen también a los presentes compuestos particularmente valiosos en la práctica humana y/o veterinaria.

15. Igualmente, los presentes compuestos son también extremadamente valiosos en el tratamiento de los pacientes que sufren hipersensibilidad a los diuréticos de sulfanilamida y de metanilamida porque no existe hipersensibilidad contraria entre los compuestos citados y los de la presente invención.

20. Los presentes compuestos son eficaces después de su administración oral, enteral o parenteral, y son prescritos preferentemente en forma de tabletas, píldoras, grageas, o cápsulas conteniendo el ácido libre o las sales del mismo con bases atóxicas, o los ésteres del mismo, mezclados con agentes transportadores y/o auxiliares.

25. Las sales, que son solubles en el agua, pueden ser administradas ventajosamente por inyección. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de las condiciones

30.



5. edematosas, por ejemplo del edema cardíaco, hepático, renal, pulmonar, y cerebral, o de condiciones edematosas durante el embarazo, así como de las condiciones patológicas que producen una retención anormal de los electrolitos del cuerpo, y en el tratamiento de la hipertensión.

10. Los presentes compuestos son administrados en tales dosis que se consiga la actividad deseada sin efectos secundarios simultáneos. Los compuestos son administrados convenientemente bajo la forma de un preparado farmacéutico en unidades de dosificación conteniendo de 0,5 mg a 100 mg del compuesto activo. Los compuestos de la fórmula I son administrados preferentemente en cantidades comprendidas entre 1 mg y 50 mg. Por el término "unidad de dosificación" se desea significar una dosis unitaria, es decir sencilla, capaz de ser administrada a un paciente, y que puede ser manipulada y empaquetada fácilmente, permaneciendo como una dosis unitaria físicamente estable, comprendiendo bien sea el material activo como tal o en una mezcla del mismo con un transportador farmacéutico y agentes auxiliares.

15. 20. En forma de una unidad de dosificación los compuestos pueden ser administrados una o más veces al día a intervalos apropiados. La dosis diaria se eleva usualmente entre 2 y 50 mg. - dependiendo siempre, no obstante, del estado de los pacientes y de acuerdo con la prescripción del médico.

25. 30. En las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos que nos ocupan puede usarse transportadores orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos apropiados para la administración oral, enteral, o parenteral para formar la composición. La gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, - grasas y aceites vegetales y animales, goma, glicol polialquílic

nico, u otros transportadores conocidos para los medicamentos pueden ser utilizados, todos ellos, como trasportadores apropiados.

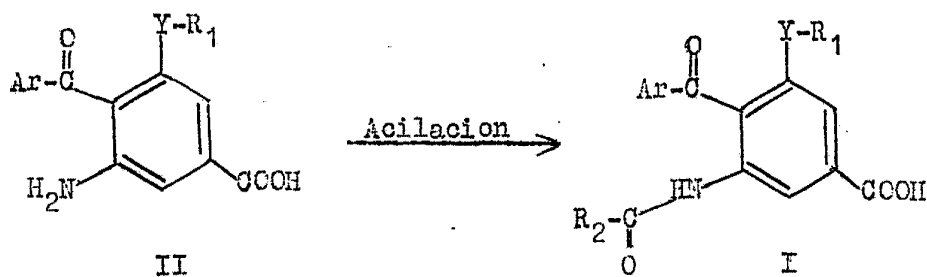
5. En las composiciones farmacéuticas, puede variar la proporción del material terapéuticamente activo a las sustancias transportadoras entre el 0,5 y el 90 por ciento.

10. Las composiciones pueden contener además otros compuestos terapéuticos destinados al tratamiento de, por ejemplo los edemas y la hipertensión, aparte de los agentes auxiliares bién conocidos. Tales otros compuestos pueden ser, por ejemplo, alcaloides de Veratrum o Rauwolfia, por ejemplo reserpina, res cinnamina o protoveratrina o compuestos hipotensivos sintéticos, por ejemplo hidralacina, u otros diuréticos y saluréticos, tales como las bien conocidas benzotiadiazinas, por ejemplo la 15. hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, y similares. Puede usarse también diuréticos con escaso contenido de potasio, por ejemplo el triamtereno, en la preparación de las composiciones. Para tales fines puede ser deseable agregar pequeñas cantidades de antagonistas de aldosterona, por ejemplo espironolactona.

20. Es un objeto de la invención proporcionar un método de preparación de los compuestos de la invención.

Según una forma de realización, se prepara los compuestos de fórmula I de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

25.



30.



fórmulas en las que los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ , Ar, e Y son tal como han sido definidos anteriormente. Se lleva a cabo la -- reacción tratando el compuesto de fórmula II con un compuesto  $R_2COOH$  o un derivado reactivo del último compuesto, tal como un haluro ácido, preferentemente un cloruro ácido, un éster o un anhídrido, si es necesario en presencia de agentes de enlace ácidos. Se puede efectuar el aislamiento de los compuestos de fórmula I por medio de procedimientos standard bien conocidos.

10. Cuando se usa en la reacción los ésteres de los compuestos de la fórmula II, se obtiene los compuestos de la fórmula I en forma de ésteres. Los ácidos libres correspondientes pueden ser obtenidos, opcionalmente por una saponificación -- subsiguiente. En caso de que el producto deseado sea un éster y el material de partida de fórmula II sea el ácido libre, -- 15. puede llevarse a cabo una esterificación bien sea antes o bien después del proceso de acilación.

Los compuestos de partida de fórmula II son conocidos o pueden ser preparados por métodos convencionales para la preparación de compuestos conocidos análogos.

20. Se va a ilustrar ahora la invención mediante los siguientes ejemplos no limitativos gracias a los cuales se verán los detalles de las formas de realización de la misma.

#### Ejemplo 1

#### Acido 4-benzoil-3-n-butoxi-5-fermamidobenzóico

25. Se agita una solución de ácido 5-amino-4-benzoil-3-n-butoxibenzóico (1,0 g.) y ácido fórmico (10 ml.) a temperatura ambiente durante 24 horas. Después del enfriamiento, se recoge el precipitado resultante y se lava con ácido fórmico enfriado con hielo y después con agua fría. Después del secado y la re- 30. cristalización a partir del etanol, se obtiene el ácido 4-benzoil

30 AGO



-3-n-butoxi-5-formamidobenzóico con un punto de fusión de --  
180-183<sup>o</sup>C.

Ejemplos 2 - 12

5. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1,  
pero sustituyendo el ácido 5-amino-4-benzoil-3-n-butoxibenzóico  
por otros ácidos 5-amino-4-benzoilbenzóicos sustituidos en po-  
sición 3, cuyo sustituyente en posición 3 es tal como ha sido  
definido en la Tabla I que sigue, se obtiene los correspondien-  
tes ácidos 4-benzoil-5-formamidobenzóicos sustituidos en posi-  
10. ción 3 de la Tabla I.

Tabla I

Ej. Nº	Sustituyente 3	Punto de fusión de los áci- dos 4-benzoil-5-formamido- benzóicos sustituidos en posición 3, °C.
2	n-propoxi	144-145
15. 3	benciloxi	212-212,5
4	etoxi	163-165
5	2-piridilmetoxi	198-199
6	3-tienilmetoxi	206-208
7	benciltio	178-180
20. 8	n-propiltio	168,5-170
9	n-butiltio	155-156
10	isopentiltio	150-151
11	aliltio	182,5-183,5
12	2-fenetilo	153-154

25.

Ejemplo 13

Acido 5-acetamido-4-benzoil-3-n-butoxibenzóico

Se calienta una mezcla de ácido 5-amino-4-benzoil-3-n-  
butoxibenzóico (0,8 g.). anhídrido acético (0,8 ml.) y ácido  
acético (8,0 ml.) sobre un baño de vapor durante 1 hora. Des-  
30. pués del enfriamiento, se vierte en agua la solución resultan-

30 AGO



5. te (aproximadamente 20 ml.) y se deja la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas aproximadamente. El precipitado resultante es recogido por filtración y lavado con agua. Después del secado y la recristalización por dos veces a partir del etanol acuoso, se obtiene el ácido 5-acetamido-4-benzoil-3-n-butoxibenzóico con un punto de fusión de 177-178°C.

Ejemplos 14 - 17

10. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13, pero sustituyendo el ácido 5-amino-4-benzoil-3-n-butoxibenzóico por el ácido 5-amino-4-benzoil-3-benciloxibenzóico, el ácido 5-amino-4-benzoil-3-benciltiobenzóico, el ácido 3-aliltio-5-amino-4-benzoilbenzóico y el ácido 5-amino-4-benzoil-3-(2-fenetil)-benzóico respectivamente, se obtuvieron los ácidos 5-acetamido-4-benzoil-3-bencil-oxibenzóico, 5-acetamido-4-benzoil-15. 3-benciltiobenzóico, 5-acetamido-3-aliltio-4-benzoilbenzóico y 5-acetamido-4-benzoil-3-(2-fenetil)benzóico con puntos de fusión de 222,5-223,5°C, 197,5-198,5°C, 210-211°C y 183-184°C respectivamente.

Ejemplo 18

20. Acido 4-benzoil-3-benciloxi-5-propionilamidobenzóico

25. Se trató en reflujo una solución de ácido 5-amino-4-benzoil-3-benciloxibenzóico (0,7 g.), cloruro de propionilo (0,3 ml.) y piridina (0,5 ml.) en cloroformo (10 ml.) durante 2 horas aproximadamente y luego fue evaporado en vacío. Se tritura el residuo con ácido 1 N clorhídrico (10 ml.) y se recoge el precipitado resultante por filtración, lavándolo después con agua. Después de su secado y recristalización por dos veces a partir del etanol, se obtiene el ácido 4-benzoil-3-benciloxi-5-propionil-amidobenzóico cristalizándolo con 1 mol de 30. etanol, con un punto de fusión de 172-173,5°C.



Ejemplo 19

5. Sustituyendo en el ejemplo 18 el ácido 5-amino-4-benzoil-3-benciloxibenzóico por una cantidad equimolar de ácido 5-amino-4-benzoil-3-(2fenetil) benzóico y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene el ácido 4-benzoil-3-(2-fenetil)-5-propionilamidobenzóico con un punto de fusión de 168-168,5°C.

Ejemplo 20

Acido 4-benzoil-3-benciloxi-5-cloroacetamidobenzóico

10. Sustituyendo en el ejemplo 18 el cloruro de propionilo por una cantidad equimolar de cloruro de cloroacetilo y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene el ácido 4-benzoil-3-benciloxi-5-cloroacetamido-benzóico con un punto de fusión de 214-215,5°C.

Ejemplo 21

15. Acido 4-benzoil-3-benciloxi-5-trifluoroacetamidobenzóico.

20. Sustituyendo en el ejemplo 18 el cloruro de propionilo por una cantidad equimolar de anhídrido trifluoroacético y llevando a cabo la reacción durante 24 horas a temperatura ambiente, se obtiene el ácido 4-benzoil-3-benciloxi-5-trifluoroacetamidobenzóico con un punto de fusión de 231°C.

Ejemplo 22

Acido 4-benzoil-3-benciloxi-5-dimetilaminoacetamidobenzóico

25. Se deja a temperatura ambiente durante 20 horas una mezcla de ácido 4-benzoil-3-benciloxi-5-cloroacetamido-benzóico (0,85 g.) y 20% en peso de dimetilamina acuosa (10 ml.) y luego se evapora en vacío. El residuo es triturado con ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 5 ml.) y el precipitado resultante es recogido por filtración y secado. Después de la

30.



recristalización a partir de metil cellosolve, se obtiene el clorhidruro del ácido 4-benzoil-3-benciloxi-5-dimetilamino acetamido-benzóico con un punto de fusión de 264,5-265,5°C.

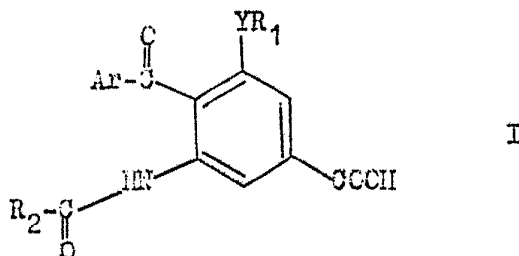
N O T A

- 5. La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO BENZOIL-BENZOICO", con Prioridad de la Demanda de Patente en Gran Bretaña nº 29875/73, de fecha 22 de Junio de 1.973,
- 10. según las características esenciales de las siguientes:

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

1ª.- Método para la preparación de derivados del ácido benzoil-benzóico, que responden a la fórmula general:

15.

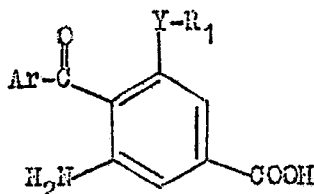


- 20. en la que R<sub>1</sub> representa un radical alquilo, alqueniilo o alquiniilo en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, o un radical alquilo en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con fenilo, halofenilo, trifluorometilfenilo, (alcoxi inferior) fenilo, o con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 elementos que no contenga más de dos heteroátomos seleccionados del grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno;
- 25. R<sub>2</sub> representa el hidrógeno o un radical alquilo, alqueniilo, alquiniilo o alcoxi en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, siendo sustituido opcionalmente con halógeno, un alcoxi inferior o un radical di-(alquilo inferior)amino; Ar representa un radical -fenilo, siendo sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo
- 30.

30  
10  
1974

inferior, o alcóxi inferior; Y representa el oxígeno, azufre o un radical metileno; y las sales y ésteres del mismo fármaca céuticamente aceptables, no tóxicos; en el que se acila un compuesto de la fórmula general II:

5.



II

10. o un compuesto del mismo, en la que los sustituyentes R<sub>1</sub>, Ar e Y tiene los significados definidos anteriormente, con un compuesto R<sub>2</sub>COOH o un derivado reactivo del mismo en el que R<sub>2</sub> tiene los significados definidos anteriormente, si es necesario en presencia de agentes de enlace ácidos.

15.

2ª.- "METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO BENZOIL-BENZOICO".

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de doce hojas, escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, 30 AGO. 1974

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S  
(LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAK  
TIESELSKAB)

P.P.