

443 910

27 DIC. 1975

P.- 61.916  
HOE 75/F 001

Int. Cl.: C07C, C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de HOECHST ANTIEN GESELLSCHAFT

entidad alemana

**CONCEDIDA**

-7 ENE. 1977

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal  
Alemana.

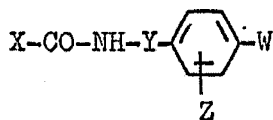
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
ACIDO BENZOICO"

Objeto del presente invento son ácidos benzoicos sustituidos, sus sales y ésteres. Los compuestos se distinguen por un efecto hipoglucémico (reductor del azúcar en la sangre).

5 Es sabido que derivados de sulfonamida tales como sulfonilureas, sulfonilsemicarbazidas, sulfonamidopirimidinas y algunos otros sulfonamidoheterociclos así como sulfoniluretanos manifiestan un efecto hipoglucémico en un animal de ensayo que no ha sido tratado previamente. Algunos de estos compuestos han encontrado también  
10 una amplia propagación en la terapia humana para el tratamiento de la Diabetes mellitus. Se ha encontrado ahora, con sorpresa, que también ácidos benzoicos sustituidos, sus sales y ésteres, producen una disminución del nivel  
15 del azúcar en la sangre.

Por consiguiente, son objeto del invento ácidos benzoicos y sus derivados con efecto hipoglucémico, especialmente compuestos de la fórmula general I

20



I.

25 en la que

W representa un grupo carboxilo o una de sus sales o ésteres;

X representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático;

5 Y representa un enlace químico simple o un puente hidrocarbonado; y

Z representa hidrógeno o bien uno o incluso varios sustituyentes adicionales.

10 Para la formación de sales del grupo carboxilo que entra en consideración como sustituyente W son apropiados en primer término los metales alcalinos y el amonio. No obstante, entran en consideración también otros metales, por ejemplo metales alcalino-térreos. En lo que se refiere a la utilización farmacéutica de los productos, los metales están limitados no obstante a los que son fisiológicamente compatibles.

15 Para una eventual esterificación del grupo carboxilo son apropiados en principio todos los alcoholes. Se prefieren los alcoholes monovalentes inferiores tales como metanol, etanol o propanol así como alcoholes poli-  
20 valentes, por ejemplo glicol, o alcoholes con otros grupos funcionales tales como etanolamina o glicoléteres.

25 Como sustituyente X de la fórmula antedicha entran en consideración en primer término sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos mononucleares, especial-

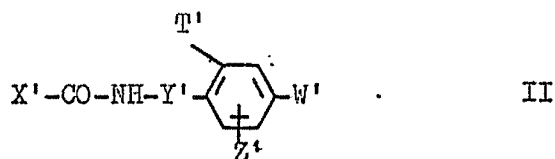
mente el radical fenilo no sustituido o sustituido desde una o varias veces, el radical piridino, o el radical tiofeno. De igual modo son apropiados, no obstante, también sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos polinucleares, y entre ellos también los que están parcialmente hidrogenados, tales como por ejemplo naftaleno, benzofurano, dihidrobenzofurano, cromano, cromeno u homocromano, quinoleína, benzotiofeno.

5  
10 Como miembro Y de la fórmula antedicha sirven, además de un enlace químico sencillo, sobre todo cadenas hidrocarbonadas inferiores. Estas pueden ser rectas y ramificadas y también pueden estar sustituidas o interrumpidas con un heteroátomo.

15 El miembro Z es en primer término hidrógeno, pero no está excluida una sustitución del núcleo fenílico central por uno o incluso por varios sustituyentes.

En las investigaciones acerca de la actividad de los compuestos se han destacado especialmente los de la fórmula general II

20



25

En esta fórmula:

T' significa hidrógeno o halógeno, preferiblemente cloro o bromo;

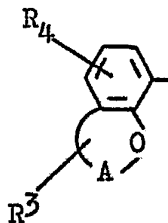
W' significa un grupo carboxilo, sus ésteres o sales;

X' significa

- 5 a) un radical fenilo, que puede llevar en lugares cualesquiera los sustituyentes R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, pudiendo representar R hidrógeno, alcoholo, alcoxi, alquenoxi, alcoxialcoxi, fenoxi, halógeno, amino, alcoholamino, anilino o trifluorometilo y R<sub>1</sub> así como R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, representan en cada caso hidrógeno, alcoholo, 10 alcoxi o halógeno;

b) sistemas de anillos de la fórmula III

15

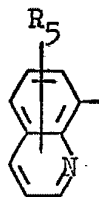


- 20 en la que R<sub>3</sub> significa hidrógeno o metilo; R<sub>4</sub> significa hidrógeno, alcoholo, alcoxi o halógeno en posición meta o en posición para con respecto al grupo CONH; y A representa una cadena hidrocarbonada que consta de 2 a 4 átomos de carbono;

c) un radical quinoleíno de la fórmula IV

25

---

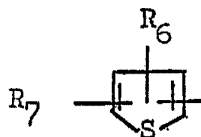


5

en la que R representa hidrógeno, metilo, metoxi o halógeno;

d) un radical tiofeno de la fórmula V

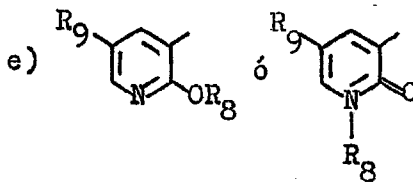
10



15

en la que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, cada uno independientemente entre sí, representan hidrógeno, alcoholo, alcoxi o halógeno, o

20



donde R<sub>8</sub> significa alcoholo inferior, y R<sub>9</sub> significa halógeno, preferiblemente cloro o bromo;

25

Y' significa un enlace químico simple o un radical hidro-

carbonado con 1 a 3 átomos de carbono;

Z' significa hidrógeno, halógeno, alcoholo, alcoxi, alcoxialcoxi o alqueniloxi.

5 Alcoholo o alqueno así como las porciones  
alcohólicas en alcoxi, alquenoxi, alcoxialcoxi y alcohilamino, en el sentido de las definiciones precedentes, significan radicales hidrocarbonados de cadena recta o ramificada con un número no demasiado grande de átomos de carbono. Se ha puesto de manifiesto que los miembros  
10 que poseen hasta 6 átomos de carbono manifiestan la mejor actividad. Halógeno, en el sentido aquí considerado precedentemente, es en primer término cloro y bromo, pero también flúor, a saber en el caso en que X' es un radical fenilo. Los compuestos yodados correspondientes son  
15 en general también activos, pero su utilización es menos aconsejable.

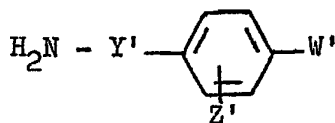
Una posición preferida como miembro de puente Y la ocupan puentes hidrocarbonados con 2 átomos de carbono, los cuales a su vez pueden estar sustituidos  
20 - también con grupos alcoholo -. Por consiguiente el grupo  $-CH_2-CH_2-$  así como el grupo  $-CH(CH_3)-CH_2-$  son especialmente preferidos. Se prefieren en menor grado los otros puentes hidrocarbonados de cadena recta o ramificada con hasta 3 átomos de carbono.

25 Objeto del invento es además un procedimiento

para la preparación de los compuestos mencionados. Este procedimiento está caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto amínico de la fórmula general

5

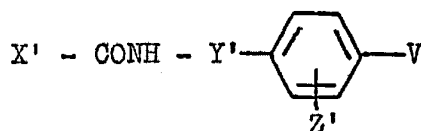


10

o su compuesto fórmilico con un derivado capaz de reaccionar del ácido  $\text{X}'\text{COOH}$ , y se separa eventualmente el radical formilo;

b) en un compuesto de la fórmula general

15



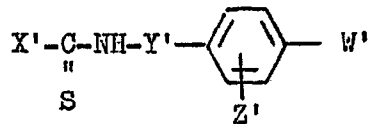
20

en la que V significa un radical susceptible de ser transformado en un grupo carboxilo, se transforma a éste en un grupo carboxilo;

c) en compuestos de la fórmula general

25

---

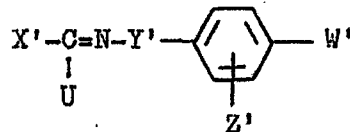


5

se intercambia el átomo de azufre por un átomo de oxígeno;

d) se hidrolizan compuestos de la fórmula general

10

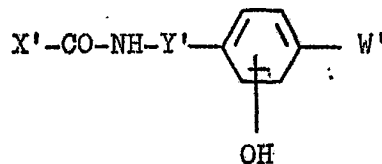


15

en donde U significa alcoxi de bajo peso molecular, alcohilitio de bajo peso molecular o halógeno;

e) en compuestos de la fórmula general

20



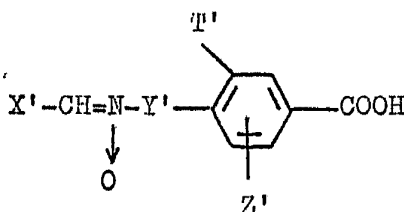
25

se someten a alcoholación el grupo hidroxilo o un grupo hi-

droxi presente en el radical X', o

f) se somete a transposición una nitrona de la fórmula

5



para formar la amida de ácido

10

y eventualmente el compuesto obtenido se transforma en un ácido benzoico libre o en sus ésteres o sales.

15

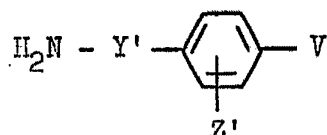
Los compuestos amínicos que sirven como sustancias de partida en la variante de procedimiento (a) son conocidos o pueden ser preparados sin ninguna dificultad de acuerdo con procedimientos conocidos para compuestos análogos.

20

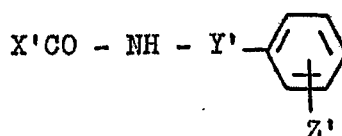
Estos compuestos amínicos son hechos reaccionar, preferiblemente en presencia de bases, con derivados capaces de reaccionar del ácido X'-COOH, por ejemplo con sus halogenuros, anhídridos, anhídridos mixtos, azidas o ésteres.

25

Las sustancias de partida de la variante de procedimiento (b) pueden obtenerse sometiendo a acilación una amina de la fórmula general



con el radical X'CO, o acilando por ejemplo un compuesto de la fórmula general

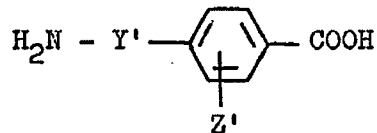


15                   Dependiendo del carácter del grupo V, estos compuestos pueden ser transformados por reacciones apropiadas en los compuestos de acuerdo con el invento. Dichas reacciones apropiadas pueden consistir, por ejemplo, en una hidrólisis cuando el sustituyente V consiste en una amida, una hidrazida, un nitrilo, un halogenuro de ácido

20 o un ceto ácido. Una transformación por oxidación se efectúa por ejemplo cuando V representa una agrupación alcohol, aldehído o acilo. Si V es un halógeno, éste puede ser transformado en un grupo carboxílico mediante una reacción

25 de Grignard.

Las sustancias de partida de la variante de procedimiento (c) se obtienen haciendo reaccionar por ejemplo un compuesto amínico de la fórmula



10 o sus ésteres o sales, con el derivado capaz de reaccionar de un ácido tiocarboxílico X'CSOH.

Estas tioamidas pueden ser desulfuradas de acuerdo con métodos conocidos para compuestos similares, a saber los de la serie de las sulfonilureas, habiéndose manifestado como especialmente útil el tratamiento con peróxido de hidrógeno o con peróxido de sodio.

15 Las sustancias de partida para la variante de procedimiento (d) se obtienen sometiendo a metilación con diazometano por ejemplo a las tioamidas mencionadas en (c), especialmente sus ésteres.

20 Estas son hidrolizadas en medio ácido o en medio alcalino, concediéndose la preferencia especialmente a la hidrólisis alcalina.

25 La eterificación de los grupos hidroxilo de acuerdo con la variante de procedimiento (e) se efectúa

según métodos conocidos, por ejemplo por reacción con sulfato de dialcoholo o con un halogenuro de alcoholo o aralcoholo.

5                   Compuestos de la fórmula general II en los que X' significa un radical fenilo que está sustituido con un grupo amino pueden obtenerse por reducción a partir de los correspondientes compuestos nitrados.

10                   Los compuestos de acuerdo con el invento tienen un efecto hipoglucémico. Este puede ser comprobado administrando en el pienso a conejos normalmente alimentados los compuestos como tales, sus sales o ésteres en dosis de 10 a 400 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 mg/kg, y determinando la cantidad de azúcar en la sangre a lo largo de una prolongada duración de tiempo, de acuerdo con el conocido método de Hagedorn-Jensen o con un autoanalizador.

15                   Los compuestos de acuerdo con el invento deben servir preferiblemente para la producción de preparados susceptibles de ser administrados por vía oral con actividad hipoglucémica para el tratamiento de la Diabetes mellitus. Pueden ser administrados como tales o eventualmente en forma de sus sales o ésteres o bien en presencia de sustancias que conducen a una formación de sales. Para la formación de sales puede hacerse uso por ejemplo de

20                   agentes alcalinos tales como hidróxidos, carbonatos o bi-

25

carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos.

5 Como preparados medicinales entran en consideración preferiblemente tabletas, las cuales, junto con los productos del procedimiento, contienen las sustancias excipientes y auxiliares usuales, tales como talco, almidón, lactosa, tragacanto o estearato de magnesio.

10 Un preparado que contiene los compuestos descritos en calidad de sustancia activa, por ejemplo una tableta o un polvo con o sin aditivos, es llevado convenientemente a una forma adecuadamente dosificada. Como dosis hay que escoger en tal caso una que esté acomodada a la actividad de la sustancia activa utilizada y al efecto deseado. Convenientemente la dosificación por cada unidad es de aproximadamente 0,1 a 2 g, preferiblemente de 0,5 a 15 1 g, pero pueden utilizarse unidades de dosificación que se encuentren por encima o por debajo de estos valores, las cuales, eventualmente antes de la administración, han de ser divididas o multiplicadas.

20 Los derivados de ácido benzoico de acuerdo con el invento pueden ser empleados tanto por sí solos para el tratamiento de la Diabetes mellitus como también en combinación con otros agentes antidiabéticos por vía oral. Como tales entran en consideración no sólo sulfonilureas 25 hipoglucémicas, sino también compuestos con diferente cons-

titución química tales como por ejemplo biguanidas, especialmente la feniletíl-biguanida o la dimetil-biguanida.

5 Los siguientes ejemplos muestran algunas de las numerosas variantes del procedimiento, que pueden ser utilizadas para la síntesis de los compuestos de acuerdo con el invento. No obstante, no deben constituir ninguna limitación del objeto del invento.

10 Ejemplo 1 :

Acido 4-(2-(3-cloro-benzamido)-etil)-benzoico

50 ml de una solución 1 molar de sal sódica de ácido 4-(2-aminoetil)-benzoico, que además de ello  
15 contiene 0,05 moles de acetato de sodio, y había sido preparada por saponificación con lejía de sosa de ácido 4-(2-acetilaminoetil)-benzoico, son mezclados con 50 ml de acetona y a continuación con la solución de 9 g de cloruro de 3-clorobenzofilo en un poco de acetona. Se  
20 agita ulteriormente después de aproximadamente 1 hora, se añaden agua y ácido clorhídrico, se filtra con succión y se recristaliza en agua-isopropanol. El ácido 4-(2-(3-cloro-  
benzamido)-etil)-benzoico obtenido funde a 200-202°C.

De manera análoga se obtiene:  
25 el ácido 4-(2-(4-cloro-benzamido)-etil)-benzoico de pun-

- to de fusión 242-244°C (en etanol diluido)
- el ácido 4-(2-benzamido-etil)-benzoico de punto de fusión 217-219°C (en metanol diluido)
- el ácido 4-(2-(2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 153-155°C (en metanol diluido)
- 5 el ácido 4-(2-(3-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 170-172°C (en metanol diluido)
- el ácido 4-(2-(3-metil-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 179-181°C (en metanol diluido)
- 10 el ácido 4-(2-(2-n-butoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 164-165°C (en etanol)
- el ácido 4-(2-(2-n-pentiloxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 130-131°C (en etanol)
- el ácido 4-(2-(2-anilino-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 165-167°C (en metanol diluido)
- 15 el ácido 4-(2-(2-metoxi-5-metil-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 148-150°C (en isopropanol diluido)
- el ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 170-172°C (en metanol diluido)
- 20 el ácido 4-(2-(5-cloro-2-n-propiloxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 156-157°C (en acetato de etilo)
- el ácido 4-(2-(2-n-butiloxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 166°C (en etanol)
- el ácido 4-(2-(5-cloro-2-n-pentiloxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 170-171°C (en etanol)
- 25

- el ácido 4-(2-(5-cloro-2-n-octiloxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 156-158°C (en etanol)
- el ácido 4-(2-(2-aliloxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 149-151°C (en etanol)
- 5 el ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxietoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 144°C (en etanol)
- el ácido 4-(2-(5-cloro-2-fenoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 172-173°C (en metanol)
- el ácido 4-(2-(3-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 145°C (en etanol)
- 10 el ácido 4-(2-(4-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 184-186°C (en etanol)
- el ácido 4-(2-(3,5-dicloro-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 260-262°C (en metanol diluido)
- 15 el ácido 4-(1-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 212-214°C (en metanol diluido)
- el ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-propil)-benzoico de punto de fusión 153-154°C (en etanol)
- el ácido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-propil)-benzoico de punto de fusión 180-182°C (en metanol diluido)
- 20 el ácido 4-(2-(5-bromo-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 169-172°C (en isopropanol)
- el ácido 4-(2-(3,5-dicloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 173-175°C (en etanol)
- 25 el ácido 4-(2-(6-cloroquinoleín-8-carboxamido)-etil)-ben-

- zoico de punto de fusión 206-208°C (en etanol diluido)
- el ácido 4-(2-(6-cloro-croman-8-carboxamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 181-183°C (en metanol diluido)
- el ácido 4-(2-(5-cloro-2-metil-benzo[b]furan-7-carboxamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 214-216°C (en metanol diluido)
- 5
- el ácido 4-(2-(5-cloro-3-metoxi-tiofen-2-carboxamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 186-187°C (en etanol diluido)
- el ácido 4-(2-(5-cloro-3-metoxi-tiofen-2-carboxamido)-propil)-benzoico de punto de fusión 165°C (en metanol diluido)
- 10
- el ácido 4-(2-(2-octiloxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 113°C (en etanol)
- el ácido 4-(3-cloro-benzamidometil)-benzoico de punto de fusión 210-212°C (en metanol diluido)
- 15
- el ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-benzamidometil)-benzoico de punto de fusión 208-210°C (en metanol diluido)
- el ácido 4-(5-bromo-2-metoxi-benzamidometil)-benzoico de punto de fusión 217-219°C (en metanol diluido)
- 20
- ácido 4-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-3-metil-benzoico de punto de fusión 230°C (en etanol)
- ácido 4-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-2-metil-benzoico de punto de fusión 237°C (en etanol)
- ácido 4-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 220-221°C (en etanol-dimetilformamida)
- 25

ácido 4-(6-cloro-croman-8-carboxamido)-2-metoxi-benzoico  
de punto de fusión 227° (en etanol-dimetilformamida)

ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-2-propoxi-benzoico  
de punto de fusión 179° (en etanol)

5 el ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-3-cloro-  
benzoico de punto de fusión 185-187°C (en etanol)

ácido 3-etoxi-4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-ben-  
zoico de punto de fusión 175° (en etanol)

10 ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-3-metoxi-  
benzoico de punto de fusión 217-219° (en etanol)

ácido 4-(2-(2-butoxi-benzamido)-etil)-3-metoxi-benzoico  
de punto de fusión 115° (en etanol)

15 Los ácidos 4-(2-amino-etil)-benzoicos sustitui-  
dos en posición 3, necesarios para los últimos cuatro  
ejemplos de sustancias, son preparados del siguiente mo-  
do:

20 Se hace reaccionar ácido 4-(2-acetaminoetil)-  
benzoico con ácido nitrante para formar ácido 4-(2-aceta-  
minoetil)-nitro-benzoico de punto de fusión 189° (en meta-  
nol). La subsiguiente hidrogenación catalítica proporcio-  
na el ácido 4-(2-acetaminoetil)-3-amino-benzoico con el  
punto de fusión 143° (en etanol/éter de petróleo). A par-  
tir de ello, por diazotación y reacción según Sandmeyer,  
se obtiene el ácido 4-(2-acetaminoetil)-3-cloro-benzoico  
25 de punto de fusión 150° o, por puesta en ebullición de la

solución diazoica se obtiene el ácido 4-(2-acetaminoetil)-  
-3-hidroxi-benzoico de punto de fusión 222-223°. A partir  
del ácido 4-(2-acetaminoetil)-3-hidroxi-benzoico se ob-  
tienen, con sulfato de dimetilo o sulfato de dietilo,  
5 respectivamente los correspondientes éster metílico de  
ácido 4-(2-acetaminoetil)-3-metoxi-benzoico y éster etíli-  
co de ácido 4-(2-acetaminoetil)-3-etoxi-benzoico.

### Ejemplo 2

10 Acido 4-(2-(6-cloro-quinolein-8-carboxamido)-  
-etil)-benzoico

50 ml de una solución 1 molar de sal sódica de  
ácido 4-(2-amino-etil)-benzoico, que además de ello contie-  
ne 0,05 moles de acetato de sodio, son mezclados con 50 ml  
15 de acetona. A esta solución se añade gota a gota con agi-  
tación y enfriamiento con hielo el anhídrido mixto del áci-  
do 6-cloro-quinolein-8-carboxílico, preparado a partir de  
10,3 g del ácido, 5,6 g de trietilamina y 5,2 g de éster  
20 metílico de ácido clorofórmico, se agita posteriormente  
sin enfriamiento durante 1 hora, se añade agua, se acidi-  
fica y se filtra con succión el producto separado. Tras  
recristalización en etanol diluído, el ácido 4-(2-(6-cloro-  
-quinolein-8-carboxamido)-etil)-benzoico funde a 206-208°C.

25 De manera análoga, se obtienen

ácido 4-(2-(2-butoxi-4-metil-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 156-158º (en metanol diluido)

ácido 4-(1-(2-aliloxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 192-194º (en etanol diluido)

5 ácido 4-(2-(2,5-dimetoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 157-159º (en etanol diluido)

Ejemplo 3

10 Acido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico

15 10 g de clorhidrato de ácido 4-(2-aminoetil)-benzoico son disueltos en 60 ml de lejía de sosa 2 N y tras adición de 75 ml de acetona se mezcla con agitación, gota a gota, con la solución de 11 g de cloruro de 2-etoxi-5-cloro-benzoílo en 20 ml de acetona. Se agita posteriormente durante 2 horas, se diluye con agua, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Tras la filtración con succión se recristaliza en etanol. El ácido  
20 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico obtenido funde a 180ºC.

De manera análoga se obtiene el ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-benzoico de punto de fusión 265-266ºC. (en etanol-dioxano).

25 Ejemplo 4 :

Acido 4-(2-(5-cloro-2-fenoxi-benzamido)-etil)-  
-benzoico

5 5,5 g de ácido 4-(2-aminoetil)-benzoico son  
suspendidos en 50 ml de piridina anhidra y son mezclados  
con agitación y enfriamiento, en porciones, con 8,0 g de  
cloruro de 5-cloro-2-fenoxi-benzoílo. Se calienta a 100°C  
y se agita durante 3 horas a esta temperatura. Después  
del enfriamiento se concentra en vacío, se mezcla con  
10 hielo/agua, se filtra con succión y se recristaliza en  
metanol. El ácido 4-(2-(5-cloro-2-fenoxi-benzamido)-etil)-  
-benzoico funde a 172-173°C.

De manera análoga, se obtiene el ácido 4-(5-  
-cloro-2-metoxi-benzamido)-2-cloro-benzoico de punto de  
15 fusión 271°C (en etanol).

Ejemplo 5:

Acido 4-(2-(2-etilamino-benzamido)-etil)-ben-  
zoico

20 8,2 g de anhídrido de ácido N-etil-isatoico y  
7,1 g de ácido 4-(2-aminoetil)-benzoico son calentados a  
80-90°C con agitación durante 5 horas en 150 ml de dime-  
tilformamida. Después del enfriamiento se filtra y el pro-  
ducto filtrado se diluye con 300 ml de agua. El precipi-  
25 tado resultante es filtrado con succión. El producto es

llevado a disolución con solución de bicarbonato de sodio y, después de la filtración con carbón, es precipitado de nuevo con ácido acético diluido. Tras la filtración con succión y la recristalización en etanol, el ácido 4-(2-(2-etilamino-benzamido)-etil)-benzoico funde a 209-211°C.

De manera análoga, a partir de anhídrido de ácido N-etil-5-cloro-isatoico y éster etílico de ácido 4-(2-aminoetil)-benzoico, se obtiene el éster etílico de ácido 4-(2-(2-etilamino-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico (punto de fusión 113-115°C), que es saponificado en medio alcalino para formar el ácido 4-(2-(2-etilamino-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 245°C (en etanol).

Ejemplo 6:

Ester metílico de ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico

5,8 g de cloruro de 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoílo (preparado a partir del correspondiente ácido carboxílico con cloruro de tionilo, que es hecho reaccionar en forma de producto bruto) son incorporados con agitación y enfriamiento en 25 ml de metanol anhidro. Después de que se hubo calentado sobre baño de vapor

durante 15 minutos más, se concentra en vacío, se recoge en acetato de etilo, se lava con solución de  $\text{NaHCO}_3$  y con agua, se seca, se concentra nuevamente y se recristaliza el residuo en tolueno-éter de petróleo. El punto de fusión del éster metílico de ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico se encuentra en 108-109°C.

De manera análoga, por reacción con etanol anhidro, se obtiene el éster etílico de ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 74-76°C (en etanol).

#### Ejemplo 7

Ester propílico de ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico

10 g de ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico son calentados a reflujo durante 5 horas en 30 ml de n-propanol tras añadir 3 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después del enfriamiento se concentra en vacío, se vierte en hielo/agua, se extrae 2 veces con éter, la fase en éter se lava con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca, se concentra, y el residuo se recristaliza en acetato de etilo-éter de petróleo. El éster n-propílico de ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico funde a 67-68°C.

De manera análoga,

con isopropanol se obtiene el éster isopropílico de ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 66-67°C (en acetato de etilo-éter de petróleo);

con n-butanol se obtiene el éster n-butílico de ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 58-60°C (en acetato de etilo-éter de petróleo);

a partir de ácido 4-(2-(2-n-butiloxi-benzamido)-etil)-benzoico con etanol se obtiene el éster etílico de ácido 4-(2-(2-n-butiloxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 55-56°C (en acetato de etilo-éter de petróleo).

#### Ejemplo 8

#### Ester metílico de ácido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico

10,5 g de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-(2-aminoetil)-benzoico son suspendidos en 40 ml de dioxano y 20 ml de acetona y la suspensión es mezclada con 8 ml de piridina. A esto se añade gota a gota, con agitación, una solución de 10 g de cloruro de 2-etoxi-5-cloro-benzofilo en un poco de acetona y se calienta durante 2

horas a reflujo. Después del enfriamiento se concentra en vacío, se mezcla con hielo/agua, se filtra con succión, se agita con ácido clorhídrico diluído y con solución de  $\text{NaHCO}_3$ , y después de nueva filtración con succión se re-

5 cristaliza en etanol.

El éster metílico de ácido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico obtenido de este modo funde a  $110^\circ\text{C}$ .

De manera análoga se obtiene

10 el éster metílico de ácido 4-(2-(5-cloro-2-fenoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión  $79-81^\circ\text{C}$  (en éter de petróleo).

De manera análoga, a partir de clorhidrato de éster etílico de ácido 4-(2-aminoetil)-benzoico se obtiene

15

el éster etílico de ácido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión  $79-80^\circ\text{C}$  (en etanol)

20 Ejemplo 9

Acido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico

25 A una solución enfriada a  $0^\circ\text{C}$  de 71 g de sosa cáustica en 380 ml de agua, que ha sido mezclada con

27,4 ml de bromo, se añaden gota a gota 59 g de 4-(2-(5-  
-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-acetofenona (punto de  
fusión 103-105º, preparada por acetilación de 5-cloro-2-  
-metoxi-N-(2-feniletíl)-benzamida en dicloroetano con  
5 cloruro de acetilo/AlCl<sub>3</sub> y se agita durante 3 horas a la  
temperatura ambiente. A continuación se añade 1 litro de  
agua, se filtra y el producto filtrado se acidifica con  
ácido clorhídrico diluído. El producto precipitado es fil-  
trado con succión y recristalizado en metanol diluído.

10 Punto de fusión 170-172ºC.

#### Ejemplo 10

Acido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-  
-benzoico

15

3,8 g de éster etílico de ácido 4-(2-(2-etoxi-  
-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico, preparado de acuerdo  
con el ejemplo 8, son calentados sobre el baño de vapor  
durante 2 horas en 10 ml de lejía de sosa 2 N y 50 ml de  
20 etanol.

Después del enfriamiento se concentra en va-  
cío, el residuo se disuelve en agua, la solución se fil-  
tra y se acidifica con ácido clorhídrico 2 N. Tras sepa-  
rar por filtración el precipitado, se recristaliza en  
25 etanol.

El ácido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico funde a 180°C.

Ejemplo 11

5 Acido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-2-metoxi-benzoico

10 4 g de ácido 4-(2-aminoetil)-2-metoxi-benzoico (preparado por hidrogenación catalítica de ácido 4-cianometil-2-metoxi-benzoico en metanol en presencia de níquel Raney a 50°C, con 100 atmósferas manométricas de hidrógeno) son mezclados como producto bruto con 50 ml de acetona y 4-5 g de acetato de sodio en un poco de agua. Con agitación y enfriamiento con hielo se añaden gota a gota 4,3 g de cloruro de 5-cloro-2-metoxibenzoilo en un poco de acetona, se agita posteriormente durante 1 hora, se mezcla con agua y con ácido clorhídrico, se filtra con succión, el producto se disuelve y precipita de nuevo a partir de amoníaco diluído, y se recrystaliza en agua-metanol. El ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-2-metoxi-benzoico funde a 159-162°C.

15

20

De manera análoga, se obtienen ácido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 100-102° (en metanol diluído) ácido 4-(2-(5-bromo-2-metoxi-benzamido)-etil)-2-metoxi-ben-

25

zoico de punto de fusión 147-149° (en etanol diluído)  
ácido 4-(2-(5-bromo-2-metoxi-nicotinamido)-etil)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 94-96°C (en etanol diluído)

5

De manera análoga, utilizando el anhídrido mixto obtenido a partir de ácido, trietilamina y éster etílico de ácido clorofórmico se obtienen

ácido 4-(2-(5-cloro-2-propoxi-benzamido)-etil)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 120-122° (en metanol diluído)

10

ácido 4-(2-(5-cloro-2-(2-metoxi-etoxi)-benzamido)-etil)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 132-133° (en metanol diluído)

ácido 4-(2-(6-cloro-quinoleín-8-carboxamido)-etil)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 170-172° (en metanol diluído)

15

ácido 4-(2-(2-aliloxi-5-cloro-benzamido)-etil)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 126-128° (en metanol diluído)

20

ácido 4-(2-(2,5-dimetoxi-benzamido)-etil)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 155-157° (en metanol diluído)

ácido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 154-156° (en metanol diluído).

25

ácido 4-(2-(6-cloro-croman-8-carboxamido)-etil)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 165-167° (en metanol diluído)



nido funde a 115-117º.

De manera análoga, utilizando el anhídrido mixto se obtienen

5 ácido 2-etoxi-4-(2-(6-cloro-croman-8-carboxamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 184-186º (en etanol diluído)

ácido 2-etoxi-4-(2-(2-aliloxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 73-75º (en acetato de etil-éter de petróleo)

10 ácido 2-etoxi-4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 111-112º (en diisopropiléter-isopropanol)

15 ácido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-2-etoxi-benzoico de punto de fusión 111-112ºC (diisopropiléter-isopropanol)

ácido 2-etoxi-4-(2-(2-butoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 88-90ºC (en isopropanol diluído)

20 ácido 2-butoxi-4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 98-100ºC (en metanol diluído)

Ejemplo 13.

25 Acido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-5-cloro-2-metoxi-benzoico

4,6 g de clorhidrato de ácido 4-(2-aminoetil)-  
-2-metoxi-benzoico (punto de fusión 221º con descomposi-  
ción) son mezclados gota a gota en 100 ml de ácido acé-  
tico glacial, con agitación, a la temperatura ambiente  
5 con 3 g de cloruro de sulfurilo. Luego la mezcla de reac-  
ción es calentada a 60ºC y mantenida a esta temperatura  
durante 6 horas. A continuación se separa por destilación  
bajo presión reducida el ácido acético glacial, se trata  
el residuo con isopropanol y se filtra con succión. El  
10 clorhidrato de ácido 4-(2-aminoetil)-5-cloro-2-metoxi-  
-benzoico obtenido funde a 218-220º (con descomposi-  
ción).

2,5 g de clorhidrato son disueltos en 25 ml  
de acetona y 0,8 g de NaOH en 20 ml de agua. A esta solu-  
15 ción se añaden gota a gota con agitación y enfriamiento  
2 g de cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzóilo en 20 ml de  
acetona y se agita posteriormente durante 1 hora. A con-  
tinuación, se mezcla con agua y con ácido clorhídrico  
diluído, se filtra con succión y se recristaliza en meta-  
20 nol.

El ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-  
-etil)-5-cloro-2-metoxi-benzoico obtenido funde a 171-  
173º.

De manera análoga se obtiene  
25 ácido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-5-cloro-2-

- metoxi-benzoico de punto de fusión 128-130° (en etanol)  
ácido 4-(2-(5-cloro-2-propoxi-benzamido)-etil)-5-cloro-  
-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 139-141° (en eta-  
nol diluído)
- 5 ácido 4-(2-(2-butoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-5-cloro-2-  
-metoxi-benzoico de punto de fusión 129-131° (en metanol  
diluído)  
ácido 4-(2-(2-etoxi-4-metil-benzamido)-etil)-5-cloro-2-  
-metoxi-benzoico de punto de fusión 146-148° (en metanol  
diluído).
- 10 ácido 4-(2-(6-cloro-quinoleín-8-carboxamido)-etil)-5-clo-  
ro-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 198-201° (en me-  
tanol-dioxano)  
ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-2-butoxi-5-  
-cloro-benzoico de punto de fusión 114-116° (en metanol  
diluído)
- 15 De manera análoga, a partir del clorhidrato  
de ácido 4-(2-aminoetil)-2-metoxi-benzoico, por broma-  
ción en ácido acético glacial, se obtiene la sal de áci-  
do 4-(2-aminoetil)-5-bromo-2-metoxi-benzoico y a partir  
20 de ella, por reacción con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-  
-benzofilo,  
ácido 5-bromo-4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-2-  
-metoxi-benzoico de punto de fusión 176-178° (en meta-  
nol)
- 25

Ejemplo 14.

Acido 2-etoxi-5-bromo-4-(2-(5-cloro-2-metoxi-  
-benzamido)-etil)-benzoico

5                    1,9 g de ácido 2-etoxi-4-(2-(5-cloro-2-meto-  
xi-benzamido)-etil)-benzoico son disueltos en 20 ml de  
ácido acético glacial. A esto se añade una pizca de pol-  
vo de hierro y a continuación se añade gota a gota lenta-  
mente una solución de 1 g de bromo en 10 ml de ácido acé-  
10                    tico glacial. Tras haberse terminado la incorporación go-  
ta a gota, la carga es agitada a 50° durante media hora,  
después de enfriamiento es filtrada, mezclada con agua,  
la sustancia precipitada es filtrada con succión y recris-  
talizada en metanol diluido. El ácido 2-etoxi-5-bromo-4-  
15                    -(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico obtenido  
funde a 155-157°.

Ejemplo 15.

20                    Acido 2-aliloxi-4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benza-  
mido)-etil)-benzoico

                      13,6 g de éster etílico de ácido 4-(2-(5-clo-  
ro-2-metoxi-benzamido)-etil)-2-hidroxi-benzoico de punto  
de fusión 88-90° (preparado por tratamiento de clorhidra-  
25                    to de ácido 4-(2-aminoetil)-2-metoxi-benzoico con ácido

bromhídrico-ácido acético glacial, reacción del compues-  
to obtenido con cloruro de ácido 5-cloro-2-metoxi-ben-  
zoico y esterificación del ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-  
-benzamido)-etil)-2-hidroxi-benzoico obtenido de este  
5 modo con etanol-HCl) son disueltos en 75 ml de dimetil-  
formamida y mezclados con 1,2 g de hidruro de sodio (al  
80% en aceite blanco). Se agita posteriormente durante  
1/2 hora, se añaden 4,4 g de bromuro de alilo y se agi-  
ta durante 4 horas a 65°. A continuación la dimetilfor-  
10 mamida es separada por destilación bajo presión reduci-  
da, el residuo es recogido en éter, lavado con lejía de  
sosa y con agua, la solución etérea es concentrada por  
evaporación y el residuo es saponificado por calentamien-  
to con 100 ml de lejía de sosa al 10% en presencia de  
15 algo de etanol. La solución, después de enfriamiento, es  
acidificada, la sustancia precipitada es disuelta y pre-  
cipitada de nuevo en amoníaco con utilización de carbón,  
y a continuación es recristalizada en metanol diluido.  
El ácido 2-aliloxi-4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-  
20 -benzoico obtenido funde a 122-123°.

Ejemplo 16

Acido 4-(2-(5-bromo-2-metoxi-nicotinamido)-  
-etil)-benzoico

25 11,6 g de ácido 5-bromo-2-metoxi-nicotínico

son disueltos en 200 ml de tetrahidrofurano. Tras añadir  
22 ml de trietilamina se enfría a 0º y se añaden gota a  
gota 4,8 ml de éster metílico de ácido clorofórmico. Se  
agita posteriormente a 0ºC durante una hora, se añaden  
5 11,5 g de clorhidrato de éster etílico de ácido 4-(2-ami-  
noetil)-benzoico, se agita nuevamente durante 1 hora a  
0º y posteriormente durante 4 horas a la temperatura am-  
biente. Se concentra por evaporación, se trata el resi-  
duo con agua, con solución de bicarbonato de sodio y con  
10 ácido acético, y se recristaliza en etanol-agua. El és-  
ter etílico de ácido 4-(2-(5-bromo-2-metoxi-nicotinami-  
do)-etil)-benzoico funde a 69-70º. El éster obtenido de  
este modo es puesto en ebullición durante 4 horas en 25  
ml de lejía de sosa 2 N y 50 ml de etanol. Tras separar  
15 por destilación el alcohol, se acidifica con ácido acé-  
tico diluido, se filtra con succión y se recristaliza en  
etanol. El ácido 4-(2-(5-bromo-2-metoxi-nicotinamido)-  
-etil)-benzoico funde a 142-143º.

De manera análoga, pasando por el éster etí-  
20 lico de ácido 4-(2-(2-metoxi-nicotinamido)-etil)-benzoico  
de punto de fusión 88-90º (en etanol) se obtiene el áci-  
do 4-(2-(2-metoxi-nicotinamido)-etil)-benzoico de punto  
de fusión 157-158º (en etanol).

De manera análoga, pasando por el éster etí-  
25 lico de ácido 4-(2-(1-butiril-piridon-(2)-3-carboxamido)-

-etil)-benzoico (aceite) se obtiene el ácido 4-(2-(1-butiril-piridon-(2)-3-carboxamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 155-157° (en metanol).

5 Ejemplo 17

Acido 2-etoxi-4-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-  
-benzoico

10,4 g de éster etílico de ácido 2-etoxi-4-  
10 -amino-benzoico son suspendidos en una mezcla de 6,8 ml de trietilamina y 200 ml de tolueno y mezclados gota a gota con 10,3 g de cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo en un poco de tolueno. Se agita posteriormente a reflujo durante 3 horas, después del enfriamiento se lava con  
15 agua, con ácido clorhídrico diluido y con solución de bicarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Al concentrar la solución en vacío, se obtiene el éster etílico de ácido 2-etoxi-4-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-benzoico como producto sólido de punto de fusión bruto 108-  
20 111°. El éster aislado de este modo es calentado a reflujo con agitación durante 3 horas en 200 ml de lejía de sosa 2 N, tras añadir un poco de etanol. Después del enfriamiento y la acidificación con ácido clorhídrico diluido se filtra con succión y el ácido 2-etoxi-4-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-benzoico se recristaliza en etanol. Este  
25

funde a 188°C.

De manera análoga, pasando por el éster etílico de ácido 2-etoxi-4-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-benzoico de punto de fusión bruto 115-118° se obtiene el ácido 2-etoxi-4-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-benzoico de punto de fusión 199° (en etanol-dimetilformamida).

De manera análoga, pasando por el éster etílico de ácido 4-(2-aliloxi-5-cloro-benzamido)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión bruto 128-129° se obtiene el ácido 4-(2-aliloxi-5-cloro-benzamido)-2-metoxi-benzoico de punto de fusión 211° (en etanol).

De manera análoga, se obtiene el éster etílico de ácido 4-(2-(4-trifluorometil-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 146-148° (en etanol).

#### Ejemplo 18

Acido 4-(2-(2-amino-4-metil-benzamido)-etil)-benzoico

11,5 g de ácido 4-(2-(4-metil-2-nitro-benzamido)-etil)-benzoico (preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de cloruro de 4-metil-2-nitro-benzoílo), punto de fusión 241°, son disueltos en caliente en una mezcla de 200 ml de solución concentrada de amoníaco y 300 ml de agua, y tras añadir una solución de 80 g de sulfato de

5           hierro divalente en 400 ml de agua se calienta durante 90 minutos sobre baño de vapor. Después de la filtración con succión, el producto filtrado es acidificado con ácido acético glacial, el precipitado es filtrado con succión y recristalizado en etanol. El ácido 4-(2-(2-amino-4-metil-benzamido)-etil)-benzoico funde a 211º.

10           De manera análoga, a partir del ácido 4-(2-(5-cloro-2-nitro-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 218º, se obtiene el ácido 4-(2-(2-amino-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 209-210º (en etanol).

15           La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 3 de Enero de 1.975, bajo el Nº P 25 00 157.4, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

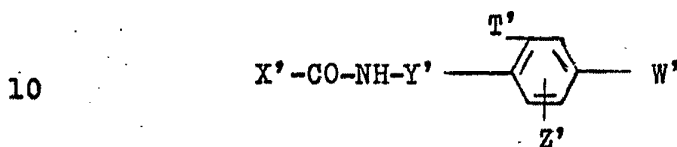
- REIVINDICACIONES -

25

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:

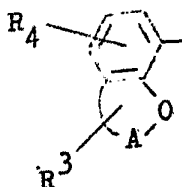
5 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido benzoico de la fórmula general



15 en la que T' significa hidrógeno o halógeno, preferiblemente cloro o bromo; W' significa un grupo carboxilo, sus ésteres o sales; X' significa a) un radical fenilo, que en lugares cualesquiera puede llevar los sustituyentes R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, en donde R representa hidrógeno, alcohol, alcoxí, alquenoxi, alcoxialcoxi, fenoxi, halógeno, amino, alcoholamino, anilino o trifluorometilo, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, significan cada uno hidrógeno, alcohol, alcoxí o halógeno; b) un sistema de anillo de la fórmula

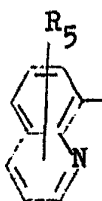
20

25



5

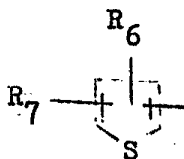
en la que  $R_3$  significa hidrógeno o metilo;  $R_4$  significa hidrógeno, alcoholo, alcoxi o halógeno en posición meta o para con respecto al grupo CONH, y A representa  
 10 una cadena hidrocarbonada que consta de 2 a 4 átomos de carbono; c) un radical quinoleíno de la fórmula



15

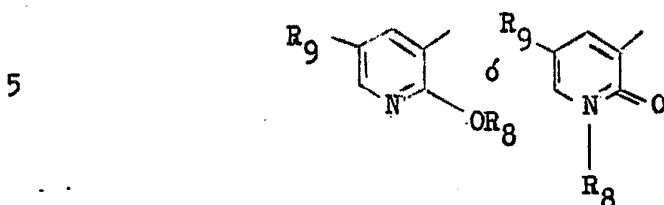
en la que R representa hidrógeno, metilo, metoxi o halógeno; d) un radical tiofeno de la fórmula

20

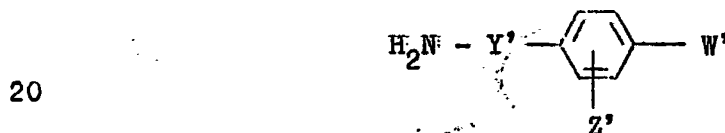


25 en la que  $R_6$  y  $R_7$ , cada uno independientemente entre sí,

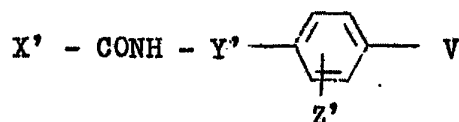
representan hidrógeno, alcoholo, alcoxi o halógeno;  
o e)



10 donde  $R_8$  significa alcoholo inferior, y  $R_9$  significa halógeno, preferiblemente cloro o bromo;  $Y'$  significa un enlace químico simple o un radical hidrocarbonado con 1 a 3 átomos de carbono;  $Z'$  significa hidrógeno, halógeno, alcoholo, alcoxi, alcoxialcoxi o alqueniloxi, caracteri-  
15 zado porque a) se hace reaccionar un compuesto amínico de la fórmula general



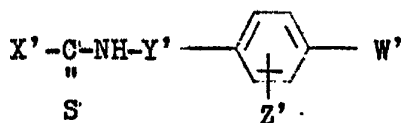
o su compuesto formílico con un derivado capaz de reaccio-  
nar del ácido  $X'COOH$ ; y se separa eventualmente el radi-  
25 cal formilo; o b) en un compuesto de la fórmula general



5

en la que V significa un radical susceptible de ser transformado en el grupo carboxilo, se transforma a éste en un grupo carboxilo; c) en un compuesto de la fórmula general

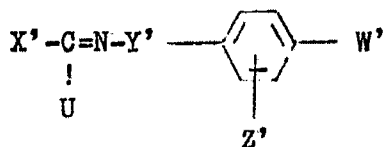
10



15

se intercambia el átomo de azufre por un átomo de oxígeno; d) se hidroliza un compuesto de la fórmula general

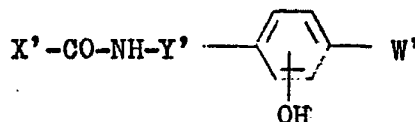
20



25 en donde U significa alcoxi de bajo peso molecular, al-

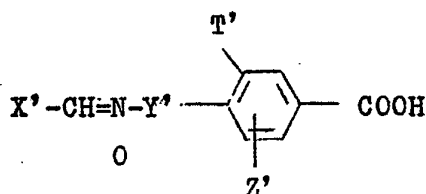
cohilitio de bajo peso molecular o halógeno; e) en un compuesto de la fórmula general

5



se somete a alcoholación el grupo hidróxi o un grupo hidróxi presente en el radical X', o f) se somete a transposición, una nitrona de la fórmula

15



para formar la amida de ácido; y eventualmente el compuesto obtenido se transforma en un ácido benzoico libre o en sus ésteres o sales.

20

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido benzoico.

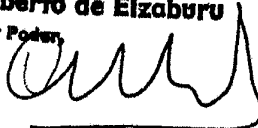
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

25

Esta Memoria consta de cuarenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17. NOV. 1975  
P.A.

5

**Alberto de Elizaburu**  
Por Poder  


10

15

20

25

11-11-76\*

- 45 -

MPB.-