

MINISTERIO DE INDUSTRIA

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en el presente documento y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

ES

(11) NUMERO
(21) 461.971
(22) FECHA DE PRESENTACION
30-8-77

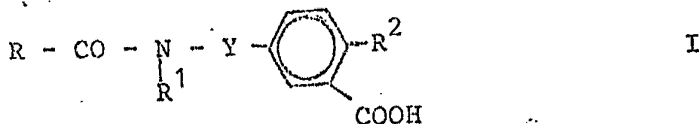
(10) A1

PATENTE DE INVENCION

(40) PRIORIDADES	(82) FECHA	(93) PAIS
(51) NUMERO		
P 26 39 935.9	4-9-76	Rep. Federal Alemana
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(52) TITULO DE LA INVENCION	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS BENZOICOS"	
(71) SOLICITANTE (S)	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 76/F 216)	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana	
(72) INVENTOR (ES)	Dr. Rudi Weyer, Dr. Volker Hitzel y Dr. Ernold Granzer	
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE	DCN ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.750)	

POOR QUALITY

1 La presente invención se refiere a ácidos benzoi-
cos de la fórmula general I



que como compuestos libres o en forma de sales y ésteres
fisiológicamente inócuos poseen valiosas propiedades farma-
cológicas.

10 En la fórmula general significan:

- R a) un radical fenilo, que puede estar sustituido una, dos
o tres veces con grupos alcohilo con 1 - 3 átomos de
carbono, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, alqueno-
xi con 3 a 4 átomos de carbono, CF_3 o halógeno,
- 15 b) un radical fenilo que puede estar sustituido hasta 2
veces con halógeno, alcohilo o alcoxi con 1 a 4 átomos
de carbono cada uno y está unido a CO a través de Z,
significando Z un grupo metilo sustituido con halógeno
o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo vinilo
20 u O-alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono,
- c) un radical tiofeno, que puede estar sustituido una o
dos veces con grupos alcohilo con 1 - 3 átomos de car-
bono, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, o halógeno,
25 R^1 hidrógeno o un radical alcohilo con hasta 4 átomos de
carbono,

1 Y un radical hidrocarbonado saturado con 1 - 3 átomos de carbono,
R² hidrógeno, un radical alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, o halógeno.

5 Si R está sustituido, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Entre los sustituyentes de R, alcoholo y alcoxi significan preferentemente metilo y metoxi, y halógeno significa preferentemente cloro, CF₃ se presenta sólo una vez como sustituyente del radical fenilo. R tiene preferiblemente los significados citados bajo a) y b). Se prefieren particularmente los compuestos en los que el grupo fenilo está sustituido con cloro.

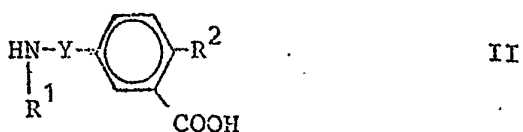
15 En el caso de R¹ sea igual a alcoholo, se prefiere metilo. Particularmente entra en consideración, para R¹, el significado hidrógeno.

R² representa preferentemente metilo y cloro; se prefiere particularmente metilo. Y significa preferentemente el grupo -CH₂-CH₂.

20 Objeto de la presente invención son, junto a los ácidos benzoicos de la fórmula I y a sus sales y ésteres fisiológicamente inócuos, también un procedimiento para la preparación de estos compuestos, preparados farmacéuticos que los contienen o que consisten en ellos, así como su
25 utilización como o en un medicamento o medicamentos.

El procedimiento para la preparación de los com-
puestos según la invención está caracterizado porque una
amina de la fórmula general II

5



10

su sal o su éster, se hace reaccionar con un derivado reac-
tivo del ácido



15

y eventualmente los compuestos obtenidos se transforman en
ácidos benzoicos libres o en sus ésteres o sales.

20

Como derivados reactivos del ácido RCOOH, se pue-
den utilizar halogenuros de ácidos, anhídridos, anhídri-
dos mixtos, ésteres y azidas. De preferencia se utilizan
cloruros de ácido y anhídridos mixtos. Los compuestos de
la fórmula II se pueden utilizar como ácidos libres, como
ésteres o como sales, entendiéndose por sales tanto sales
del grupo carboxilo con bases, como también las de las ami-
nas con ácidos. En tal caso, la reacción se puede llevar
a cabo en solución acuosa, que contenga agua o anhídrica, y
en presencia de bases inorgánicas u orgánicas.

25

Según una primera variante el radical X puede ser transformado de modo conocido por hidrólisis u oxidación en un grupo carboxilo. Como radicales que pueden ser transformados por hidrólisis en un grupo carboxilo, se pueden mencionar de preferencia el grupo nitrilo, el grupo amida y el grupo iminoéter, pudiendo también ser transformado el grupo iminoéter directamente en el grupo éster. Por vía oxidativa se pueden transformar en un grupo carboxilo, por ejemplo los grupos hidroximetilo, aminometilo, formilo y los grupos acilo, por acción de agentes oxidantes, de preferencia permanganato, cromato o hipoclorito, o también óxido de plata u oxígeno del aire.

Para la preparación según una segunda variante, los compuestos hidroxilados se hacen reaccionar de modo en sí conocido con agentes de alcoholación, tales como halógenuros de alcoholilo o sulfatos de dialcoholilo.

Los compuestos según la invención pueden ser transformados en sales fisiológicamente inócuas. Tales sales son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o sales con aminas adecuadas. La preparación de tales sales se realiza de modo conocido de por sí, por ejemplo por reacción con las bases libres o con carbonatos.

Los ácidos benzoicos pueden ser transformados también en ésteres por procedimientos conocidos. Para la esterificación son adecuados en principio todos los alco-

holes, pero preferentemente se usan alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, propanol, pero también glicol, etanolamina o glicoléteres.

5 Los compuestos según la invención tienen valiosas propiedades terapéuticas y destacan por un efecto hipolipidémico.

10 En la bibliografía han sido ya descritos diferentes ácidos benzoicos (por ejemplo, ácidos fenoxialcoholbenzoicos y ácidos fenilalcoxibenzoicos, véase DOS 24 39 458) con efecto hipolipidémico e hipoglucémico. No obstante, era sorprendente que también los nuevos ácidos acilaminoalcoholbenzoicos según la invención tengan también un pronunciado efecto hipolipidémico.

15 El efecto hipolipidémico puede ser comprobado en diferentes modelos de ensayo. En el ensayo normalizado, ratas machos con contenido normal de lípidos en el suero, reciben durante 8 días el preparado en una dosificación de 100 mg/kg, por vía oral con la sonda esofágica. Antes y después del tratamiento se toma sangre, y en el suero se determinan la concentración de colesteroína, por el método de Lauber y Richterich, y los triglicéridos, por el método de Eggstein y Kreutz. Los valores obtenidos se comparan con las concentraciones de partida y además con un grupo testigo.

25

Una parte de los compuestos tiene además un efecto

to hipoglucémico.

El efecto hipoglucémico de los compuestos según la invención puede ser comprobado, por ejemplo, junto al efecto hipolipidémico en el modelo de ensayo anteriormente descrito, determinando antes y después del tratamiento la
5 concentración de azúcar en sangre, por el método de Hagedorn-Jensen en el autoanalizador o por el método de la hexoquinasa. No obstante, se puede comprobar también administrando los preparados en dosis de 100 mg/kg a conejos alimenta-
10 dos normalmente y determinando el azúcar en la sangre durante un largo período de tiempo, por uno de los métodos antes citados.

Los compuestos según la invención deben servir preferentemente para la producción de preparados administrables por vía oral, con efecto hipolipidémico, para el
15 tratamiento de perturbaciones del metabolismo de los lípidos y/o de la diabetes mellitus, y pueden ser aplicados como tales o en forma de sus sales o ésteres, o en presencia de sustancias que sirven para la formación de sales.

Los nuevos compuestos pueden ser utilizados solos o mezclados con excipientes farmacológicamente admisibles. En este caso se prefiere una forma de administración
20 oral.

Como preparados medicinales entran en consideración de preferencia tabletas, que junto a los productos del
25

procedimiento, contienen los excipientes y sustancias auxiliares habituales, tales como talco, almidón, lactosa, tragacanto o estearato de magnesio.

5 Un preparado que contiene como sustancia activa los compuestos descritos, por ejemplo una tableta o un polvo, con o sin aditivos, es llevado convenientemente a una forma dosificada apropiadamente. Como dosis hay que elegir en tal caso una que esté acomodada a la actividad de la sustancia activa utilizada y al efecto deseado. Convenientemente la dosificación por unidad es de 0,1 a 2 g, preferentemente de 0,5 a 1 g. pero se pueden utilizar también unidades de dosificación superiores o inferiores, que eventualmente, antes de la aplicación, han de ser subdivididas o multiplicadas.

15 Los ácidos benzoicos según la invención pueden ser usados tanto solos como también en combinación con otros agentes. Como sustancias adecuadas para una de tales combinaciones se pueden mencionar: agentes circulatorios en el sentido más amplio, pero en especial dilatadores coronarios tales como Cromonar o Prenilamina, y sustancias hipotensoras tales como reserpina, α -metil-dopa o Clonidina, otros agentes hipolipidémicos o geriátricos, psicofármacos, tales como por ejemplo Clorodiazepóxido, Diazepam o Meprobamato, así como vitaminas. Para el tratamiento de la diabetes mellitus entran en consideración co

25

12078

mo otras sustancias activas no sólo, sulfonilureas hipoglu
cémicas, sino también compuestos de diferente estructura
química, tales como por ejemplo biguanidas, en especial la
feniletíl-biguanida o la dimetilbiguanida.

5 Los ejemplos siguientes muestran algunas de las
numerosas variantes de procedimiento que pueden ser utili
zadas para la síntesis de los compuestos según la inven
ción. Sin embargo, tales ejemplos no deben representar nin
guna limitación del objeto de la invención.

10

Ejemplo 1:

Acido 5-(3-cloro-benzamido-metil)-2-metil-benzoico

4 g de clorhidrato de ácido 5-(aminometil)-2-metil-benzoí
co (p.f. 232-240°C, (con descomposición), preparado por
15 reacción de ácido 5-(clorometil)-2-metil-benzoico con hexa
metilentetramina, y desdoblamiento con ácido clorhídrico
del producto de reacción) se mezclan en 30 ml de acetona
con 30 ml de lejía de sosa 2 n.

20

A ello se añaden gota a gota, con agitación y enfriamien
to con hielo, 3,5 g de cloruro de 3-cloro-benzoilo en al
go de acetona, se continúa agitando durante 2 horas a la
temperatura ambiente, la sustancia precipitada se disuel
ve con amoníaco diluido, se filtra con adición de carbón,
y el producto filtrado se acidifica. El ácido 5-(3-cloro-
25 -benzamido-metil)-2-metil-benzoico separado se recristali

12078

za en metanol diluido y funde a 207 - 209°.

De modo análogo se obtienen

el ácido 5-(4-cloro-benzamido-metil)-2-metil-benzoico, de p.f. 205 - 207° (en metanol diluido),

5 el ácido 5-(5-cloro-2-metoxi-benzamido-metil)-2-metil-benzoico, de p.f. 183 - 185° (en metanol diluido),

5-(2,5-dicloro-benzamido-metil)-2-metil-benzoico, de p.f. 215 - 217° (en metanol diluido).

10

Ejemplo 2:

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

15

a Acido 5-(2-amino-etil)-2-metil-benzoico: 34,6 g de ácido 5-cianometil-2-metil-benzoico (p.f. 158 - 160°, preparado a partir de ácido 5-clorometil-2-metil-benzoico y cianuro potásico) se hidrogenan en 700 ml de metanol, en presencia de 300 ml de lejía de sosa al 10 por ciento y níquel Raney, a 70° y 100 atmósferas manométricas de hidrógeno. Después de enfriamiento se separa el metanol por destilación, el residuo se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y se concentra por evaporación. El residuo se extrae por ebullición con metanol, la solución metanólica se concentra por evaporación, y el clorhidrato resultante se trata con acetona. p.f. 264-266° (con descomposición).

20

25

b Acido 5-(2-4-cloro-benzamido⁷-etil)-2-metil-benzoico:
13 g de clorhidrato de ácido 5-(2-aminoetil)-2-metil-
benzoico se disuelven en 70 ml de acetona y 90 ml de
lejía de sosa 2 n. A ello se añaden gota a gota, con
5 agitación y enfriamiento con hielo, 10,5 g de cloru-
ro de 4-cloro-benzofilo en 20 ml de acetona, se conti-
núa agitando durante 2 horas a la temperatura ambien-
te, se elimina la acetona bajo presión reducida, se
precipita el residuo en amoníaco diluido, y se re-
10 cristaliza en metanol diluido.

El ácido 5-(2-4-cloro-benzamido⁷-etil)-2-metil-ben-
zoico obtenido funde a 216 - 218°.

De modo análogo se obtienen

15 el ácido 5-(2-3-cloro-benzamido⁷-etil)-2-metil-benzoico,
de p.f. 178 - 180° (en metanol diluido),

el ácido 5-(2-4-metil-benzamido⁷-etil)-2-metil-benzoico,
de p.f. 211 - 213° (en metanol diluido),

el ácido 5-(2-4-metoxi-benzamido⁷-etil)-2-metil-benzoico,
de p.f. 212 - 213° (en metanol diluido),

20 el ácido 5-(2-2-metoxi-benzamido⁷-etil)-2-metil-benzoico,
de p.f. 158 - 160° (en metanol diluido),

el ácido 5-(2-4-bromo-benzamido⁷-etil)-2-metil-benzoico, de
p.f. 231 - 233° (en metanol diluido),

25 el ácido 5-(2-5-cloro-2-metoxi-benzamido⁷-etil)-2-metil-
benzoico, de p.f. 150 - 152° (en metanol diluido),

- el ácido 5-(2-(4-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 152 - 154° (en metanol diluido),
- el ácido 5-(2-(5-cloro-2-etoxi-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 144 - 146° (en metanol diluido),
- 5 el ácido 5-(2-(4-cloro-2-etoxi-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 136 - 138° (en metanol diluido),
- el ácido 5-(2-(4-cloro-2-n-propoxi-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 133 - 135° (en metanol diluido),
- el ácido 5-(2-(5-cloro-2-n-butoxi-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 137 - 139° (en metanol diluido),
- 10 el ácido 5-(2-(4-cloro-2-n-butoxi-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 130 - 132° (en metanol diluido),
- el ácido 5-(2-(2-aliloxi-5-cloro-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 114 - 115° (en metanol diluido),
- 15 el ácido 5-(2-(5-metil-2-metoxi-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 127 - 129° (en metanol diluido),
- el ácido 5-(2-(4-cloro-2-metil-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 184 - 186° (en metanol diluido),
- el ácido 5-(2-(3-cloro-4-metil-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 194 - 196° (en metanol diluido),
- 20 el ácido 5-(2-(3,4-dicloro-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 205 - 207° (en metanol diluido),
- el ácido 5-(2-(3,5-dicloro-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 222 - 224° (en metanol diluido),
- 25 el ácido 5-(2-(2,4,5-trimetoxi-benzamido)-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 220 - 222° (en etanol),
- 12078

- el ácido 5-(2- $\sqrt{2}$,5-dicloro-benzamido $\sqrt{7}$ -etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 222 - 224° (en metanol/dioxano),
- el ácido 5-(2- $\sqrt{2}$,4-dicloro-benzamido $\sqrt{7}$ -etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 183 - 185° (en metanol diluido),
- 5 el ácido 5-(2- $\sqrt{3}$ -metil-benzamido $\sqrt{7}$ -etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 185 - 187° (en metanol diluido),
- el ácido 5-(2- $\sqrt{2}$ -cloro-5-metil-benzamido $\sqrt{7}$ -etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 204 - 206° (en metanol diluido),
- el ácido 2-metil-5-(2- $\sqrt{3}$ -trifluorometil-benzamido $\sqrt{7}$ -etil)-benzoico, de p.f. 163 - 165° (en metanol diluido),
- 10 el ácido 2-metil-5-(2- $\sqrt{4}$ -trifluorometil-benzamido $\sqrt{7}$ -etil)-benzoico, de p.f. 201 - 203° (en metanol diluido),
- el ácido 5-(2- $\sqrt{2}$,4-dimetil-benzamido $\sqrt{7}$ -etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 193 - 195° (en etanol diluido),
- 15 el ácido 5-(2- $\sqrt{5}$ -cloro-tiofen-2-carboxamido $\sqrt{7}$ -etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 175 - 177° (en metanol diluido),
- el ácido 5-(2- $\sqrt{3}$,5-dicloro-2-metoxi-benzamido $\sqrt{7}$ -etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 116 - 118° (en etanol),
- el ácido 5-(2- $\sqrt{2}$,4,5-tricloro-benzamido $\sqrt{7}$ -etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 224 - 226°C (en etanol),
- 20 el ácido 5-(2- $\sqrt{4}$ -flúor-benzamido $\sqrt{7}$ -etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 175 - 177° (en etanol diluido),
- el ácido 5-(2- $\sqrt{3}$ -flúor-benzamido $\sqrt{7}$ -etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 205 - 207° (en metanol diluido),
- 25 el ácido 5-(2- $\sqrt{1}$ -metoxi-1-fenil-acetamido $\sqrt{7}$ -etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 126 - 127° (en metanol diluido),
- 12078

el ácido 5-(2-(4-clorofenil)-metoxi-acetamido-7-etil)-benzoico, de p.f. 142 - 143° (en metanol diluido),
el ácido 5-(2-cinamoilamino-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 213 - 215° (en isopropanol),
5 el ácido 5-(2-(4-cloro-cinamoilamino-7-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 217 - 219° (en metanol),
el ácido 5-(2-(2,4-dicloro-cinamoilamino-7-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 209 - 211° (en metanol diluido),
el ácido 5-(2-fenoxiacetamido-etil)-2-metil-benzoico, de
10 p.f. 144 - 146° (en metanol diluido),
el ácido 5-(2-(4-cloro-fenoxiacetamido-7-etil)-2-metil-benzoico, de p.f. 176 - 178° (en metanol diluido).

Ejemplo 3:

15 Acido 2-cloro-5-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido-7-etil)-benzoico
2,5 g de clorhidrato de ácido 2-cloro-5-(2-aminoetil)-benzoico (p.f. 264 - 268°, preparado por bromación de ácido 2-cloro-5-metil-benzoico, reacción del bromuro con cianuro
20 potásico para formar el nitrilo, de p.f. 140 - 143°, e hidrogenación catalítica del nitrilo para formar la amina) se mezclan con la solución de 0,8 g de hidróxido sódico en 30 ml de agua, a ello se añaden gota a gota, con agitación y enfriamiento, 2,1 g de cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzamilo en 30 ml de acetona, se continúa agitando durante 1 hora

a la temperatura ambiente, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se filtra con succión, se reprecipita el precipitado a partir de amoníaco diluido y se recristaliza en metanol diluido.

5 El ácido 2-cloro-5-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico obtenido funde a 172 - 174°.

De modo análogo se obtienen

el ácido 2-cloro-5-(2-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico, de p.f. 147 - 150° (en metanol diluido),

10 el ácido 2-cloro-5-(2-(2-n-butoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico, de p.f. 154 - 157° (en metanol diluido),

el ácido 2-cloro-5-(2-(2-aliloxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzoico, de p.f. 145 - 147° (en metanol diluido),

15 el ácido 2-cloro-5-(2-(2-metoxi-benzamido)-etil)-benzoico, de p.f. 148 - 150° (en metanol diluido),

el ácido 2-cloro-5-(2-(4-cloro-benzamido)-etil)-benzoico, de p.f. 150 - 152° (en metanol diluido),

Ejemplo 4:

20 Acido 2-cloro-5-(4-cloro-benzamidometil)-benzoico

4,4 g de clorhidrato de ácido 2-cloro-5-(aminometil)-benzoico (p.f. 220 - 230° (con descomposición), preparado por reacción de ácido 5-bromometil-2-cloro-benzoico con hexametilentetramina y desdoblamiento con ácido clorhídrico del producto de reacción) se mezclan en 40 ml de acetona

25

12078

5 con la solución de 1,7 g de hidróxido sódico en 20 ml de agua. Con agitación y enfriamiento se añade gota a gota el anhídrido mixto, preparado a partir de 3,2 g de ácido 4-cloro-benzoico, 2,5 g de trietilamina y 2,3 g de cloroformiato de metilo en 50 ml de acetona, y se continúa agitando durante 2 horas a la temperatura ambiente.

10 A continuación se elimina la acetona bajo presión reducida, el residuo se mezcla con ácido clorhídrico diluido, se filtra con succión, y el producto obtenido se recrystaliza en metanol diluido. El ácido 2-cloro-5-(4-cloro-benzamidometil)-benzoico obtenido funde a 195 - 197°.

De modo análogo se obtiene el ácido 2-cloro-5-(5-cloro-2-metoxi-benzamidometil)-benzoico de p.f. 196 - 197° (en metanol diluido).

15 Ejemplo 5:

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

20 4,1 g de clorhidrato de ácido 3-(2-amino-etil)-benzoico (preparado por bromación de ácido 3-metil-benzoico, reacción del bromuro, de p.f. 147 - 149°, con cianuro potásico para formar el nitrilo, de p.f. 175 - 178°, e hidrogenación del nitrilo para formar la amina) se mezclan en 30 ml de acetona con 30 ml de lejía de sosa 2 n. A ello se añaden gota a gota, con agitación y enfriamiento, 3,5 g de cloruro de 4-clorobenzofilo en 20 ml de acetona, se conti-

mía agitando durante 2 horas a la temperatura ambiente, se separa por destilación a presión reducida la mayor parte de la acetona, se acidifica el residuo, se filtra con succión y se recristaliza en metanol diluido. El ácido 3-(2-
5 -/4-cloro-benzamido/7-etil)-benzoico obtenido funde a 205 - 208º.

Ejemplo 6:

10 Ester etílico de ácido 5-(2-/4-cloro-benzamido/7-etil-2-metil-benzoico

6 g de ácido 5-(2-/4-cloro-benzamido/7-etil)-2-metil-benzoico se calientan a ebullición en un refrigerante de reflujo durante 4 horas, en 50 ml de etanol con 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se separa por destilación la mayor parte del alcohol, el residuo se mezcla con hielo, el precipitado se filtra con succión, se trata con amoníaco diluido para la eliminación del ácido aún presente, y se recristaliza en etanol diluido.

15 El éster etílico de ácido 5-(2-/4-cloro-benzamido/7-etil)-2-metil-benzoico obtenido funde a 116 - 118º.

Ejemplo 7:

Acido 5-(2-/4-cloro-benzamido/7-1-metil-etil)-2-metil-benzoico

25 6,7 g de ácido 5-(2-amino-1-metil-etil)-1-metil-benzoico,

en forma de su clorhidrato (p.f. 236 - 238°, obtenido por
reacción del éster metílico de ácido 5-cianometil-2-metil-
-benzoico con carbonato de dietilo y alcoholato sódico, me
tilación con yoduro de metilo del compuesto obtenido, sepa
5 ración del grupo carboetoxi e hidrogenación del nitrilo),
se disuelven con 45 ml de lejía de sosa 2 n y 40 ml de ace
tona, y se hacen reaccionar, con agitación y enfriamiento
con hielo, con 5,3 g de cloruro de 4-clorobenzoylo en algo
de acetona. Se continúa agitando durante 2 horas a la tem
10 peratura ambiente, se elimina la acetona a presión reduci
da, y se acidifica el residuo. El ácido precipitado se fil
tra con succión, se reprecipita a partir de amoníaco y se
recristaliza en metanol. El ácido 5-(2-(4-cloro-benzamido)-
-1-metil-etil)-2-metil-benzoico obtenido funde a 188 - 189°.

15

20

25

12078

REIVINDICACIONES

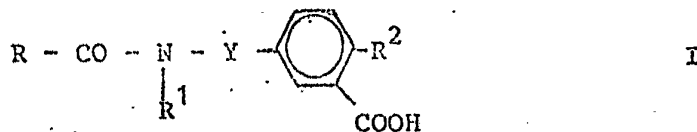
5

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:

10

1A. Procedimiento para la preparación de ácidos benzoicos de la fórmula general I

15



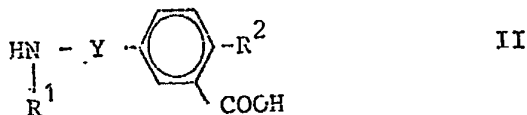
20

en la que R significa a) un radical fenilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces con grupos alcoholó con 1-3 átomos de carbono, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, alquenoxi con 3 a 4 átomos de carbono, CF₃ o halógeno, b) un radical fenilo que puede estar sustituido hasta 2 veces con halógeno, alcoholó o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono cada uno y está unido a CO a través Z, significando Z un grupo metilo sustituido con halógeno o alcoxi

25

12078

con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo vinilo u O-alcohilo
 con 1 a 4 átomos de carbono, c) un radical tiofeno, que pue
 de estar sustituido una o dos veces con grupos alcohilo con
 1 - 3 átomos de carbono, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbo-
 5 no, o halógeno; R¹ significa hidrógeno o un radical alco-
 hilo con hasta 4 átomos de carbono; Y significa un radical
 hidrocarbonado saturado con 1 - 3 átomos de carbono; R² sig
 nifica hidrógeno, un radical alcohilo con 1 - 4 átomos de
 carbono o halógeno, y sus sales y ésteres fisiológicamente
 10 inócuos, caracterizado porque una amina de la fórmula gene
 ral II



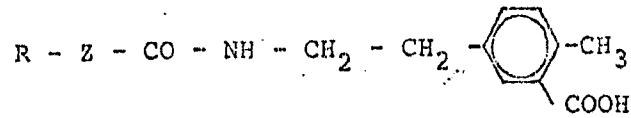
su sal o éster, se hace reaccionar con un derivado reacti-
 vo del ácido



y eventualmente los compuestos obtenidos se transforman en
 ácidos benzoicos libres o en sus ésteres o sales,

2ª. Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
 caracterizado porque se produce un compuesto de la fórmula

general



5

donde R es fenilo sustituido eventualmente con 1 - 2 átomos de cloro y Z significa un enlace sencillo o el grupo vinilo, o bien se producen sus sales o ésteres fisiológicamente inócuos.

10

3a. Procedimiento para la preparación de ácidos benzoicos.

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

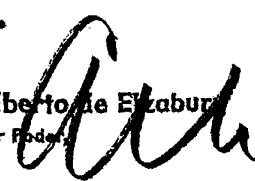
15

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17.JUL.1978

P.A.

Alberto de Ezabur
Por Poderes



20

25

12078
EBL.-