

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 JUL. 1978

19 ES 11 10 A1  
21 466910  
22 FECHA DE REGISTRO  
13-2-78



ESPAÑA

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

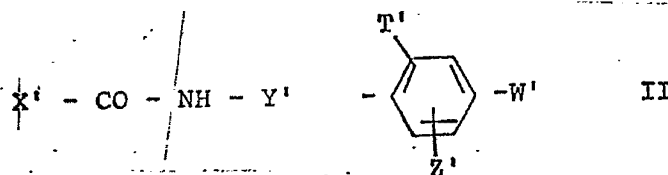
**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 06 977.8	18-2-77	Rep. Fed. Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS BENZOICOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		HOE 77/F 026
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Volker Hitzel, Dr. Rudi Weyer, Dr. Karl Geisen y Dr. Werner Pfaff		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 68.007)

1

Son objeto de la presente solicitud compuestos de la fórmula general

5



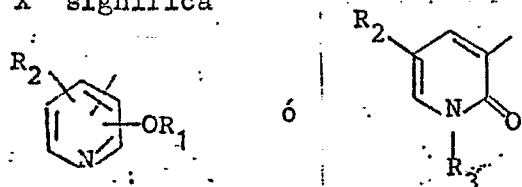
En esta fórmula:

T' significa hidrógeno o halógeno, preferentemente cloro o bromo,

10

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

X' significa



15

en las que R<sub>1</sub> significa alcoholo de 2 a 8 átomos de carbono, aralcoholo eventualmente sustituido con alcoholo o con halógeno, fenilo o cicloalcoholo de 5 a 8 átomos de carbono, y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o halógeno, preferentemente cloro o bromo, y R<sub>3</sub> significa alcoholo de 5 a 8 átomos de carbono, aralcoholo eventualmente sustituido con alcoholo o con halógeno, fenilo o cicloalcoholo de 5 a 8 átomos de carbono.

20

Y' significa un enlace químico simple o una cadena hidrocarbonada de 1 a 3 átomos de carbono,

25

Z' significa hidrógeno, halógeno, alcoholo, alcoxí, alcoxí-alcoxí o alqueniloxí.

1           Alcoholilo o alquenilo, así como las porciones alco-  
hílicas en los grupos alcoxi, alquenoxi, alcoxialcoxi y al-  
cohilamino significan, en el sentido de la definición prece-  
5           dente, radicales hidrocarbonados de cadena recta o ramifica-  
da, con un número de átomos de carbono no demasiado grande.  
Se ha demostrado que los compuestos en los que los corres-  
pondientes grupos alcoholilo, alcoxi, alcoxialcoxi o alqueno-  
xi poseen hasta 6 átomos de carbono, muestran la mejor acti-  
vidad.

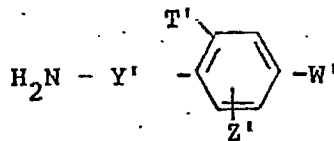
10           Halógeno en el sentido precedente es, en primera  
línea, cloro y bromo. Los correspondientes compuestos de yo-  
do son, por lo regular, igualmente activos, pero su empleo  
es menos recomendable.

15           Como miembro de puente Y ocupan un puesto preferi-  
do los puentes hidrocarbonados de 2 átomos de carbono, los  
cuales, por su parte, pueden estar sustituidos incluso con  
grupos alcoholilo. Según esto, el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , así como el  
grupo  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ; son especialmente preferidos. Menos pre-  
20           feridos son los otros puentes hidrocarbonados de cadena rec-  
ta o ramificada con hasta 3 átomos de carbono.

Es objeto de la invención, además, un procedimien-  
to para la preparación de los compuestos mencionados. Este  
procedimiento se caracteriza porque

a) un compuesto amínico de la fórmula general

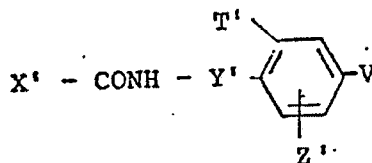
1



5 o su compuesto formílico se hace reaccionar con un derivado reactivo del ácido  $\text{X}'\text{COOH}$  y, eventualmente, se separa el radical formilo,

b) en un compuesto de la fórmula general

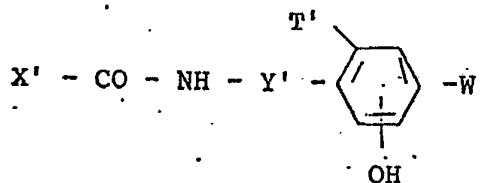
10



en la que V significa un radical transformable en un grupo carboxilo, se transforma aquél en un grupo carboxilo,

c) en un compuesto de la fórmula general

15

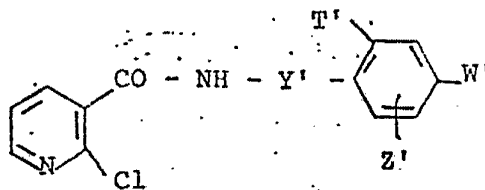


20

que alcohola el grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo presente en el radical  $\text{X}'$ , o

d) en un compuesto de la fórmula general

25



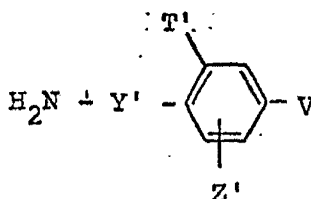
1 se reemplaza el átomo de halógeno por el radical  $OR_1$  y, en caso deseado, se introduce seguidamente el radical  $R_2$

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

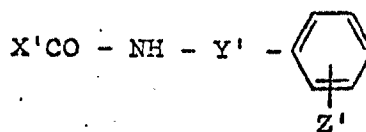
5 Los compuestos amínicos que sirven como materiales de partida en la variante de procedimiento (a), son conocidos o pueden ser preparados sin dificultades, según procedimientos conocidos para compuestos análogos.

10 Estos compuestos amínicos se hacen reaccionar, preferentemente en presencia de bases, con derivados reactivos del ácido  $X'-COOH$ , por ejemplo sus halogenuros, anhídridos, anhídridos mixtos, azidas o ésteres.

15 Los materiales de partida de la variante de procedimiento b) pueden ser obtenidos, acilando una amina de la fórmula general



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



25

1           Estos pueden ser transformados en los compuestos  
de acuerdo con la invención, según el carácter del grupo V  
de cada caso, mediante reacciones adecuadas. Tales reaccio  
5           nes adecuadas pueden consistir por ejemplo en una hidróli-  
sis, cuando el sustituyente V es una amida, una hidrazida,  
un nitrilo, un halogenuro de ácido o un cetoácido. Una trans  
formación oxidante se efectúa, por ejemplo, cuando V repre-  
senta una agrupación alcohol, aldehido o acilo. Si V es un  
halógeno, éste puede ser transformado en un grupo carboxi-  
10           lo mediante una reacción de Grignard.

          La eterificación de los grupos hidroxilo según  
la variante de procedimiento (c) tiene lugar según métodos  
conocidos, por ejemplo por reacción con sulfato de dialco-  
hilo o con halogenuros de alcohilo o de aralcohilo.

15           La reacción de la variante de procedimiento (d)  
tiene lugar utilizando el respectivo alcoholato. Esta se  
realiza, cuando es necesario, bajo presión elevada o tempe-  
ratura elevada.

          Los compuestos de acuerdo con la invención poseen  
20           un efecto hipoglicémico. Este puede comprobarse, adminis-  
trando los compuestos como tales, como sus sales o sus és-  
teres, en dosis de 10 a 400 mg, preferentemente de aproxi-  
madamente 100 mg/kg, a conejos alimentados normalmente, y  
determinando la tasa de azúcar en la sangre a lo largo de  
25           un prolongado período de tiempo, según el método conocido  
de Hagedorn-Jensen o con un autoanalizador.

1 Los compuestos de acuerdo con la invención deben  
servir, preferentemente, para la producción de preparados  
administrables por vía oral, con efecto hipoglicémico para  
el tratamiento de la Diabetes mellitus. Pueden ser aplicados  
5 como tales o, eventualmente, en forma de sus sales o ésteres,  
o en presencia de sustancias que conducen a una formación  
de sal. Para la formación de sales puede recurrirse,  
por ejemplo, a agentes alcalinos, como hidróxidos, carbonatos  
o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos.

10 Como preparados medicinales se consideran, preferentemente,  
tabletas que contienen, además de los productos del procedimiento,  
las sustancias excipientes y auxiliares usuales, tales como talco,  
almidón, lactosa, goma de tragacanto o estearato magnésico.

15 Un preparado que contiene como sustancia activa los compuestos  
descritos, por ejemplo una tableta o un polvo con o sin aditivos,  
se lleva convenientemente a una forma adecuadamente dosificada.  
Como dosis hay que elegir en tal caso una que esté ajustada a la  
actividad de la sustancia activa empleada y al efecto deseado.  
20 Convenientemente, la dosificación asciende, por cada unidad, a  
aproximadamente 0,1 a 2 g, preferentemente 0,5 a 1 g, pero pueden  
emplearse también unidades de dosificación inferiores o superiores,  
las cuales pueden eventualmente dividirse o multiplicarse  
25 antes de la aplicación.

1 Los derivados de ácidos benzoicos de acuerdo con  
la invención pueden ser empleados para el tratamiento de la  
Diabetes mellitus, tanto sólo como también en combinación  
con otros antidiabéticos de administración por vía oral. Co-  
5 mo tales se consideran no solamente sulfonilureas hipoglicé-  
micas, sino también compuestos de constitución química dife-  
rente, tales como, por ejemplo, biguanidas, especialmente la  
feniletíl-biguanida o la dimetil-biguanida.

10 Los siguientes ejemplos muestran algunas de las  
numerosas variantes de procedimiento que pueden emplearse  
para la síntesis de los compuestos de acuerdo con la inven-  
ción. No obstante, éstas no deben representar una limitación  
del objeto de la invención.

Ejemplo 1

15 Acido 4-(2-(2-butoxi-nicotinamido)-etil)-benzoico

6,5 g de ácido 2-butoxi-nicotínico (punto de fu-  
sión 54-56°C, en éster etílico de ácido acético) se disuelven  
en 150 ml de tetrahidrofurano. Después de añadir 14,5 ml de  
trietilamina, se enfría a 0°C y se añaden, gota a gota, 3,2  
20 ml de éster metílico de ácido clorofórmico. Se agita poste-  
riormente durante una hora a 0°C, se añaden 7,6 g de clorhi-  
drato de éster etílico de ácido 4-(2-aminoetil)-benzoico, se  
agita de nuevo durante 1 hora a 0°C y, seguidamente, se con-  
tinúa agitando durante 4 horas a la temperatura ambiente. Se  
25 concentra por evaporación y se recoge el residuo en éster

1 etílico de ácido acético. Después de lavar con agua, con so-  
lución de bicarbonato sódico, con ácido clorhídrico diluido  
y con agua, la solución en éster etílico de ácido acético se  
seca y se concentra por evaporación en vacío. El éster etí-  
5 lico de ácido 4-(2-(2-butoxi-nicotinamido)-etil)-benzoico  
así obtenido se calienta a reflujo, en 25 ml de lejía de so-  
sa 2 n y 50 ml de etanol, durante 3 horas. Después de sepa-  
rar el disolvente por destilación, se disuelve en agua, se  
acidifica con ácido acético diluido, se filtra con succión  
10 y se recristaliza en acetato de etilo. El ácido 4-(2-(2-bu-  
toxi-nicotinamido)-etil)-benzoico funde a 147-149°C.

De manera análoga, a partir de ácido 2-ciclohexil-  
oxi-nicotínico (punto de fusión 57-58°C, en etanol) se ob-  
tiene el ácido 4-(2-(2-ciclohexiloxi-nicotinamido)-etil)-  
15 -benzoico de punto de fusión 212-213°C (en metanol/dioxano),  
a partir de ácido 2-butoxi-5-cloro-nicotínico (punto de fu-  
sión 99-101°C, en éster etílico de ácido acético), se obtie-  
ne el ácido 4-(2-(2-butoxi-5-cloro-nicotinamido)-etil)-ben-  
zoico de punto de fusión 164-166°C (en metanol/éster etílico  
20 de ácido acético),

a partir de ácido 2-fenoxi-nicotínico (punto de  
fusión 181-182°C, en éster etílico de ácido acético), se ob-  
tiene el ácido 4-(2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil)-benzoico  
de punto de fusión 162-163°C (en metanol),

25 a partir de ácido 2-etoxi-nicotínico (punto de fu-

1 sión 89-91°C, en etanol) se obtiene el ácido 4-(2-(2-etoxi-  
-nicotinamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 138-140°C  
(en etanol),

5 a partir de ácido 2-etoxi-5-cloro-nicotínico (pun-  
to de fusión 115-117°C), en etanol) se obtiene el ácido 4-  
-(2-(2-etoxi-5-cloro-nicotinamido)-etil)-benzoico de punto  
de fusión 150-151°C (en metanol),

10 a partir de ácido 2-propoxi-nicotínico (punto de  
fusión 48-50°C, en etanol) se obtiene el ácido 4-(2-(2-pro-  
poxi-nicotinamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 157-  
-158°C (en metanol),

15 a partir de ácido 5-cloro-2-propoxi-nicotínico (pun-  
to de fusión 102-103°C, en etanol) se obtiene el ácido 4-  
-(2-(5-cloro-2-propoxi-nicotinamido)-etil)-benzoico de pun-  
to de fusión 173-174°C (en éster etílico de ácido acético),

a partir de ácido 2-pentiloxi-nicotínico (punto  
de fusión 37-39°C) se obtiene el ácido 4-(2-(2-pentiloxi-  
-nicotinamido)-etil)-benzoico de punto de fusión 154-156°C  
(en etanol),

20 a partir de ácido 5-cloro-2-pentiloxi-nicotínico  
(punto de fusión 98-100°C, en etanol/agua) se obtiene el áci-  
do 4-(2-(5-cloro-2-pentiloxi-nicotinamido)-etil)-benzoico  
de punto de fusión 125-127°C (en etanol),

25 a partir de ácido 2-octiloxi-nicotínico (punto de  
fusión 53-54°C) se obtiene el ácido 4-(2-(2-octiloxi-nico-

1. tinamido >-etil)-benzoico de punto de fusión 104-106°C (en etanol),

a partir de ácido 5-cloro-2-octiloxi-nicotínico (punto de fusión 98-100°C, en etanol) se obtiene el ácido  
5 4-(2- <5-cloro-2-octiloxi-nicotinamido >-etil)-benzoico de punto de fusión 115-117°C (en etanol),

a partir de ácido 5-cloro-2-ciclohexiloxi-nicotínico (punto de fusión 65-67°C, en éster etílico de ácido acético) se obtiene el ácido 4-(2- <5-cloro-2-ciclohexiloxi-  
10 -nicotinamido >-etil)-benzoico, de punto de fusión 165-167°C (en etanol),

a partir de ácido 2-benciloxi-nicotínico (punto de fusión 57-58°C, en etanol) se obtiene el ácido 4-(2- <2-benciloxi-nicotinamido >-etil)-benzoico de punto de fusión 184-  
15 -185°C (en metanol).

#### Ejemplo 2

Acido 4-(2- <1-bencil-1,2-dihidro-2-oxo-nicotinamido >-etil)-benzoico

16 ml de una solución aproximadamente 1 molar de  
20 ácido 4-(2-aminoetil)-benzoico, que contiene la correspondiente cantidad de acetato sódico, se mezcla con 20 ml de acetona y, agitando y enfriando, se mezcla con 3,7 g de cloruro de ácido 1-bencil-1,2-dihidro-2-oxo-nicotínico (preparado a partir de ácido 1-bencil-1,2-dihidro-2-oxo-nicotínico  
25 y cloruro de tionilo). Se agita posteriormente durante 1 ho-

1 ra a la temperatura ambiente, se expulsa la acetona bajo pre-  
sión reducida y se mezcla el residuo con ácido clorhídrico  
diluído. El producto precipitado se filtra con succión, se  
reprecipita en amoníaco diluído, y se recristaliza en meta-  
5 nol diluído.

El ácido 4-(2-(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxo-nicoti-  
namido)-etil)-benzoico obtenido funde a 150-152° y a 171-  
173°C.

10 De manera análoga, a partir de cloruro de ácido 1-  
-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo-nicotínico se obtiene el áci-  
do 4-(2-(1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo-nicotinamido)-etil)-  
-benzoico de punto de fusión 176°C (en etanol),

a partir de cloruro de ácido 1-(4-metilciclohexil)-  
1,2-dihidro-2-oxo-nicotínico se obtiene el ácido 4-(2-(1-  
15 -(4-metilciclohexil)-1,2-dihidro-2-oxo-nicotinamido)-etil)-  
-benzoico de punto de fusión 202°C (en etanol).

### Ejemplo 3

Acido 4-(2-(2-etoxi-nicotinamido)-etil)-benzoico

20 1,52 g de ácido 4-(2-(2-cloro-nicotinamido)-etil)-  
-benzoico de punto de fusión 205-206° (en acetato de etilo)  
(preparado a partir del anhídrido mixto de ácido 2-cloro-ni-  
cotínico y clorhidrato de éster etílico de ácido 4-(2-amino-  
-etil)-benzoico y subsiguiente saponificación) se disuelven  
en una solución de 0,23 g de sodio en 50 ml de etanol. Se  
25 agita durante dos horas a reflujo, se concentra en vacío, se

1 disuelve en agua y se acidifica con ácido acético diluido.  
El producto se recoge extrayendo por dos veces en cloroformo, la fase clorofórmica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo sólido se recristaliza en etanol. El  
5 ácido 4-(2-(2-etoxi-nicotinamido)-etil)-benzoico así obtenido funde a 138-140°C. El punto de fusión mezclado con el ácido obtenido según el ejemplo 1, no muestra ninguna disminución.

#### Ejemplo 4

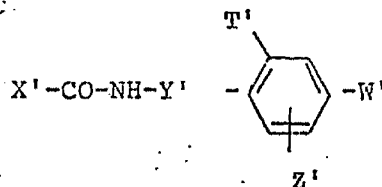
10 Acido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-nicotinamido)-etil)-benzoico  
3,14 g de ácido 4-(2-(2-etoxi-nicotinamido)-etil)-  
-benzoico se suspenden en 200 ml de agua y se calientan en un baño de aceite a una temperatura de 60-70°C. Con agitación, se introduce en la suspensión cloro gaseoso, durante  
15 3 horas. Después de terminada la reacción (lo que se comprueba por cromatografía en capa delgada) se deja enfriar, se filtra con succión el precipitado y se recristaliza en metanol. El ácido 4-(2-(2-etoxi-5-cloro-nicotinamido)-etil)-benzoico así obtenido funde a 150-151°C y en el punto de fusión mezclado con la sustancia obtenida según el ejemplo 1, no muestra  
20 ninguna disminución.

REIVINDICACIONES

1

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos benzoicos de la fórmula general

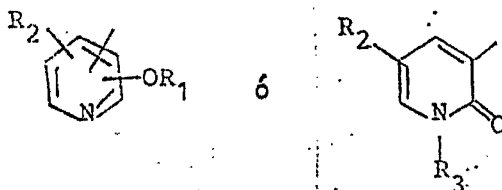
5



10

en la que T' significa hidrógeno o halógeno, preferentemente cloro o bromo, W' significa un grupo carboxilo, sus ésteres o sales, X' significa

15



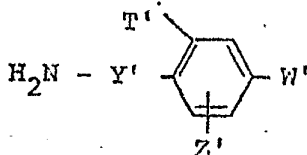
20

en las que R<sub>1</sub> significa alcoholo de 2 a 8 átomos de carbono, aralcoholo eventualmente sustituido con alcoholo o con halógeno, fenilo o cicloalcoholo de 5 a 8 átomos de carbono, y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o halógeno, preferentemente cloro o bromo, y R<sub>3</sub> significa alcoholo de 5 a 8 átomos de carbono, aralcoholo eventualmente sustituido con alcoholo o con halógeno, fenilo o cicloalcoholo de 5 a 8 átomos de carbono, Y' significa un enlace químico simple o una cadena hidrocarbonada de 1 a 3 átomos de carbono, Z' significa hidrógeno, halógeno, alcoholo, alcoxi, alcoxialcoxi o alqueniloxi, caracterizado porque a) se hace reaccionar

25

30  
20058

1 un compuesto amínico de la fórmula general

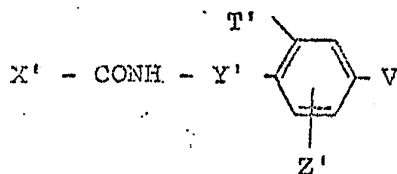


5

o su compuesto formílico, con un derivado reactivo del ácido de X'COOH y eventualmente se separa el radical formilo,

b) en un compuesto de la fórmula general

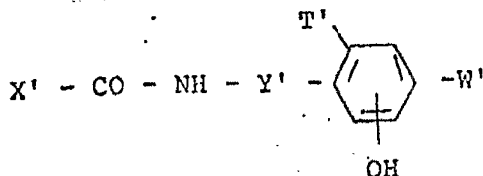
10



en la que V significa un radical transformable en un grupo carboxilo, se transforma aquél en un grupo carboxilo,

15

c) en un compuesto de la fórmula general

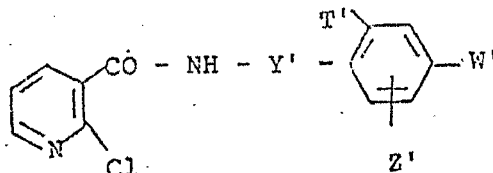


20

se alcohola el grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo presente

en el radical X', o d) en un compuesto de la fórmula general

25



se reemplaza el átomo de halógeno por el radical OR<sub>1</sub> y, en caso deseado, se introduce seguidamente el radical R<sub>2</sub> y

Handwritten signature and number 30  
20058

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

2<sup>a</sup>.-- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el compuesto que se obtiene es el ácido 4-(2-(5-cloro-2-ciclohexiloxi-nicotinamido)-etil)-benzoico.

3<sup>a</sup>.-- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos benzoicos.

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

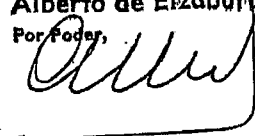
10 Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 MAY 1978

P.A.

15

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,



20

25

  
30  
CR. 20058