

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 AI
	21	48 1857	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		6-6-79	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
78 24673	25 agosto 1978	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02C 103 / 78 / A61K 31 / 31 / 40 / 165	C02C 149 / 41 / C02D 207 / 06

295 / 02

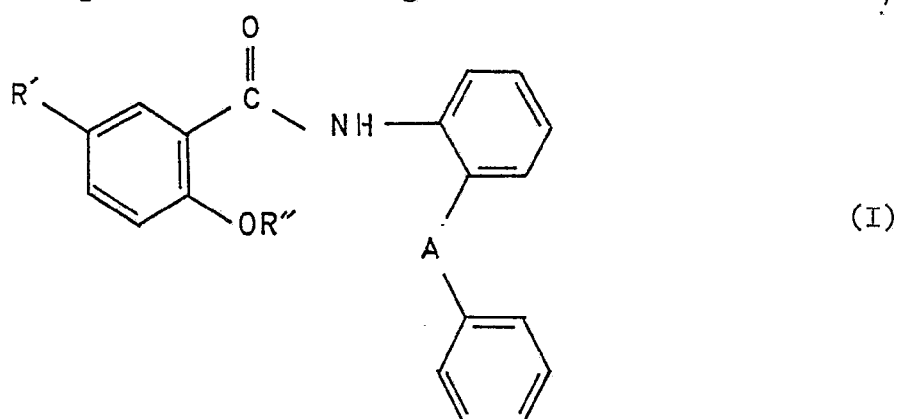
54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE SALICILAMIDAS CON ACTIVIDAD ANALGESICA".

71 SOLICITANTE (S)
PRODUCTOS ESTEVE INTERNACIONAL, S. A.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Barcelona, calle Caracas, 17-19
72 INVENTOR (ES)
Doctor Don Antonio ESTEVE SUBIRANA
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
Don Ignacio PONTI GRAU

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de nuevos derivados de salicilamidas con actividad analgésica.

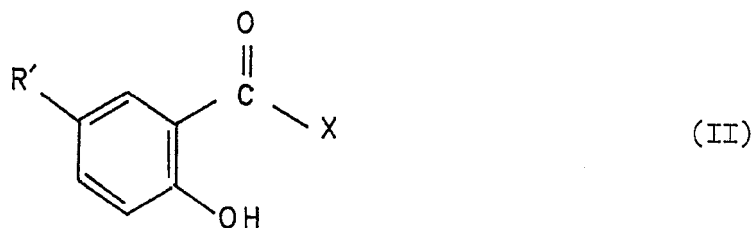
Los nuevos derivados, objeto de la presente invención responden a la fórmula general I



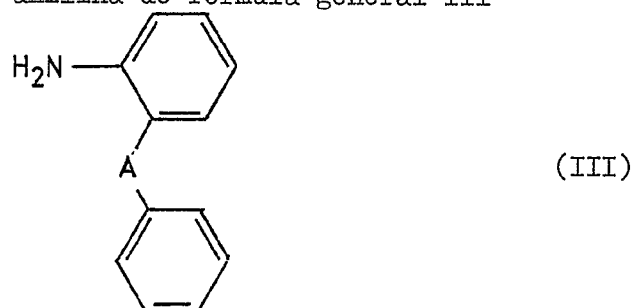
en la que A representa un átomo de oxígeno o de azufre; R' representa un átomo de cloro o de hidrógeno, y R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo o un grupo 2-dialquilaminoetilo, en donde los dos sustituyentes alquilo pueden eventualmente formar, en asociación con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado.

La presente invención trata igualmente de la posibilidad de obtener, sales de adición de los ácidos farmacéuticamente aceptables tales como los halogenohidratos y en particular los clorhidratos, de los productos que bajo la fórmula general I tienen la particularidad de que R'' es un grupo dialquilaminoetilo.

En la presente invención se detalla asimismo el procedimiento de obtención de derivados de fórmula general I y que consiste esencialmente en hacer reaccionar un derivado del ácido salicílico de fórmula II

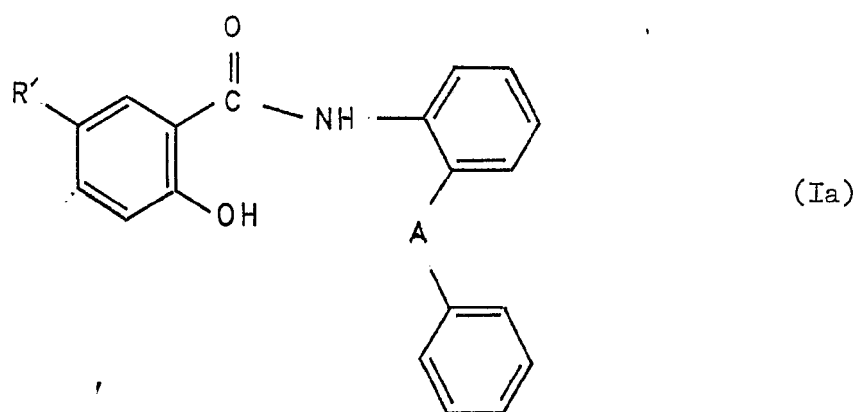


en la que R' representa un átomo de cloro o de hidrógeno y X representa un átomo de halógeno, por ejemplo de cloro, o bien un grupo alcoxi, por ejemplo metoxi, o bien un grupo hidroxilo, con un derivado de la anilina de fórmula general III

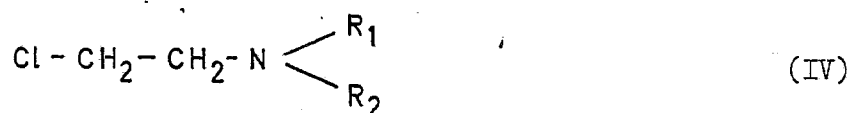


5 en donde A representa un átomo de oxígeno o de azufre.

La patente incluye además una variante opcionalmente obtenida cuando se hace reaccionar el compuesto (Ia)



con un derivado de fórmula IV



en donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  representan cada uno un grupo alquilo o bien forman en asociación con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado.

5                   A continuación se describen en detalle, a título de ejemplos no limitativos, la preparación de algunos derivados de fórmula general I incluyendo opcionalmente la variante del procedimiento general de obtención.

#### EJEMPLO I

10                   Preparación de N-(o-fenoxifenil)salicilamida

Se añaden lentamente 19,8 g (0,1 mol) de cloruro de ácido salicílico (G.C. Butler, C.R. Harington y M.E. Yuill, Biochem. J., 34, 838, 1940) a una solución de 185 g (0,1 mol) de o-fenoxianilina en la piridina a 0°C. Se agitan durante 2  
15 horas a la temperatura ambiente y se vierte sobre ácido clorhídrico al 10% a 0°C. Se decanta y lava varias veces con agua. Se disuelve en metanol, se añade ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. Se filtra, y recristaliza en metanol, obteniéndose la  
20 N-(o-fenoxifenil)salicilamida con un punto de fusión de 124-6°C (véase el cuadro I).

#### EJEMPLO 2

Preparación de N-(o-tiofenoxifenil)-5-clorosalicilamida

25                   Se pone a reflujo durante 6 horas una mezcla de

18,7 g (0,1 mol) de 5-clorosalicilato de metilo (Beilstein, 10, 101-4) y 20,1 g (0,1 mol) de o-aminodifenilsulfuro disuelto en una mezcla de metanol y agua (1:1). Se deja enfriar, se filtra y recristaliza en una mezcla de metanol-agua (1:1) obteniéndose la N-(o-tiofenoxifenil)-5-clorosalicilamida con un punto de fusión de 120-2<sup>o</sup>C (véase el cuadro I).

#### EJEMPLO 3

##### Preparación de N-(o-fenoxifenil)-5-clorosalicilamida

Se pone a reflujo una solución formada por 17,2 g (0,1 mol) de ácido 5-clorosalicílico y 18,5 g (0,1 mol) de o-fenoxi-anilina y 200 ml de xileno. Se añaden gota a gota 3 ml de PCl<sub>3</sub>. Se deja el reflujo durante 4 horas, se enfría, filtra y recristaliza en una mezcla metanol-agua (1:1), obteniéndose el N-(o-fenoxifenil)-5-clorosalicilamida con un punto de fusión de 178-180<sup>o</sup>C (véase el cuadro I).

#### EJEMPLO 4

##### Preparación de N-(o-fenoxifenil)-0-acetil-5-clorosalicilamida

Ateniéndonos al método del ejemplo 1 o del ejemplo 3, se prepara, a partir de un derivado adecuado de ácido salicílico de fórmula II y orto-fenoxi-anilina, la N-(o-fenoxifenil)-0-acetil-5-clorosalicilamida con un punto de fusión de 135-136<sup>o</sup>C (véase el cuadro I).

#### EJEMPLO 5

##### Preparación de N-(o-tiofenoxi-fenil)salicilamida

Trabajando, por ejemplo, como en el ejemplo 2, se obtiene a partir del salicilato de metilo y o-aminodifenilsulfuro, la N-(o-tiofenoxifenil)-salicilamida que tiene un

punto de fusión de 110 a 112°C (véase el cuadro I).

EJEMPLO 6:

Preparación de N-(o-fenoxifenil)-O-(2-piperidinoetil)-salicilamida.

5           Se agita durante 12 horas a 70°C una mezcla de 30,5 g (0,1 mol) de N-(o-fenoxifenil)-salicilamida (obtenido según el ejemplo 1) y 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico en 100 ml de dioxano. Se añaden seguidamente 14,8 g (0,1 mol) de N-(2-cloroetil)-piperidina y se mantienen en agitación durante 6  
10 horas, manteniendo la temperatura a 70°. Se deja enfriar, se diluye con agua destilada, se extrae con éter etílico y se seca con sulfato sódico, se filtra y elimina el éter. De esta forma, se obtiene la N-(o-fenoxifenil)-O-(2-piperidinoetil)-salicilamida (véase el cuadro I).

15 EJEMPLOS 7 y 8

          Según el método de ejemplo 6, se obtiene a partir de N-(2-cloroetil)-dietilamina y N-(2-cloroetil)-pirrolidina de fórmula III, respectivamente, la N-(o-fenoxifenil)-O-(2-dietilaminoetil)-salicilamida y la N-(o-fenoxifenil)-O-(2-  
20 -pirrolidino-etil)-salicilamida (véase el cuadro I).

          Para obtener el halogenohidrato de los derivados de fórmula general I, se puede, por ejemplo, hacer reaccionar el derivado de fórmula I en su forma de base libre, con etanol saturado de ácido halogenohídrico.

25 EJEMPLO 9

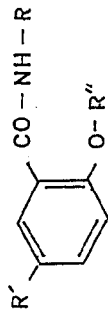
Clorhidrato de N-(o-fenoxifenil)-O-(2-piperidinoetil)-salicilamida.

Se neutraliza la base obtenida en el ejemplo 6,

previamente disuelta en alcohol isopropílico. Se precipita el clorhidrato por adición de éter etílico. Se filtra, se recristaliza con una mezcla de isopropanol-agua (2:1) y se obtiene el clorhidrato de N-(o-fenoxifenil)-O-(2-piperidinoetil)-salicilamida con un punto de fusión de 220-4°C.

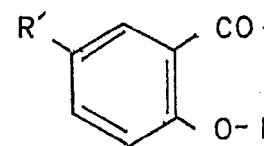
- . -

CUADRO I



Producto Nº	R	R'	R''	Punto de fusión	IR <sub>1</sub> (cm <sup>-1</sup> )	Método de obtención	Rendimiento (%)	Análisis %				
								Calculdo	Hallado	C	H	N
1		H	H	124-6°C	1215, 1235 1630, 3280*	A	50	Calculdo Hallado	74,76 74,68	4,92 5,01	4,59 4,45	-
2		H	H	110-12°C	1240 1625, 3150*	A	65	Calculdo Hallado	71,04 70,98	4,67 4,69	4,35 4,28	-
3		Cl	H	178-80°C	1210 1630, 3000*	A	80	Calculdo Hallado	67,17 67,23	4,12 4,22	4,12 4,04	10,45 10,57
4		Cl	-COCH <sub>3</sub>	135-36°C	1170, 1210 1680, 1780, 3405	A	95	Calculdo Hallado	65,05 65,98	4,22 4,34	3,66 3,71	9,29 9,09
5		Cl	H	120-2°C	1220 1625, 3150*	A	12	Calculdo Hallado	64,13 64,21	3,97 4,05	3,94 3,88	9,97 9,85
6		H		166-68°C (HCl)	1210, 1230 1660, 3360	B	60	Calculdo Hallado	68,08 68,15	6,62 6,75	6,34 6,25	8,05 7,99
7		H		210-12°C (HCl)	1210, 1230 1660, 3360	B	75	Calculdo Hallado	68,40 68,35	6,20 6,12	6,38 6,50	8,08 8,15
8		H		220-24°C (HCl)	1210, 1230 1660, 3360	B	70	Calculdo Hallado	68,93 69,02	6,45 6,51	6,18 6,02	7,83 7,91

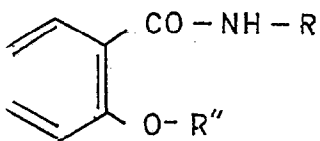
CUADRO I



Producto Nº	R	R'	R''	Punto de fusión	IR <sub>1</sub> (cm <sup>-1</sup> )	Método obten
1		H	H	124-6°C	1215, 1235 1630, 3280*	A
2		H	H	110-12°C	1240 1625, 3150*	A
3		Cl	H	178-80°C	1210 1630, 3000*	A
4		Cl	-COCH <sub>3</sub>	135-36°C	1170, 1210 1680, 1780, 3405	A
5		Cl	H	120-2°C	1220 1625, 3150*	A
6		H		166-68°C (HCl)	1210, 1230 1660, 3360	F
7		H		210-12°C (HCl)	1210, 1230 1660, 3360	F
8		H		220-24°C (HCl)	1210, 1230 1660, 3360	F

\* ancho

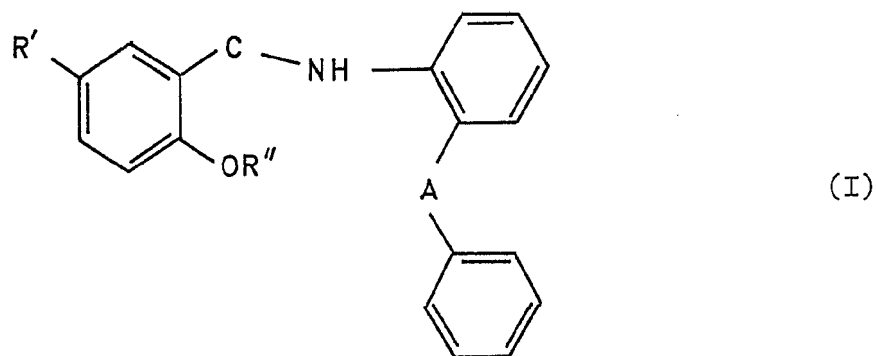
CUADRO I



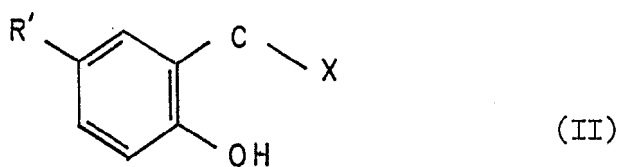
	Método de obtención	Rendimiento (%)	Análisis %				
				C	H	N	Cl
35 30*	A	50	Calculado	74,76	4,92	4,59	-
			Hallado	74,68	5,01	4,45	
50*	A	65	Calculado	71,04	4,67	4,35	-
			Hallado	70,98	4,69	4,28	
60*	A	80	Calculado	67,17	4,12	4,12	10,45
			Hallado	67,23	4,22	4,04	10,57
70 3405	A	95	Calculado	66,05	4,22	3,66	9,29
			Hallado	65,98	4,34	3,71	9,09
80*	A	12	Calculado	64,13	3,97	3,94	9,97
			Hallado	64,21	4,05	3,88	9,85
90 0	B	60	Calculado	68,08	6,62	6,34	8,05
			Hallado	68,15	6,75	6,25	7,99
100 0	B	75	Calculado	68,40	6,20	6,38	8,08
			Hallado	68,35	6,12	6,50	8,15
110 0	B	70	Calculado	68,93	6,45	6,18	7,83
			Hallado	69,02	6,51	6,02	7,91

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de salicilamidas con actividad analgésica de fórmula general I

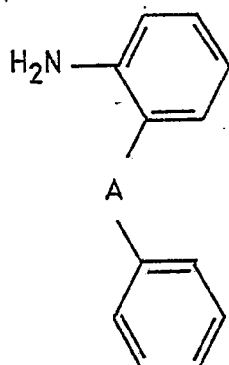


en la que A representa un átomo de oxígeno o de azufre; R' representa un átomo de cloro o de hidrógeno, y R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo o un grupo 2-dialquilaminoetilo, en donde los dos sustituyentes alquilo pueden eventualmente formar en asociación con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado, que consiste esencialmente en hacer reaccionar un derivado del ácido salicílico de fórmula II



en la que R' representa un átomo de cloro o de hidrógeno y X representa un átomo de halógeno por ejemplo el cloro, o bien un grupo alcoxi, por ejemplo metoxi, o bien un grupo hidroxilo, con un derivado de la anilina de fórmula general III

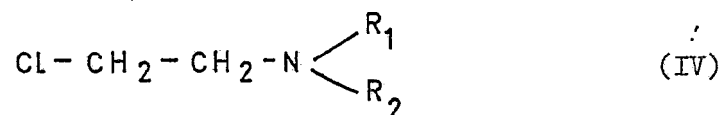
MG



(III)

en donde A representa un átomo de oxígeno o de azufre.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de salicilamidas con actividad analgésica, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que cuando en la fórmula general I R" es hidrógeno, estos compuestos se hacen reaccionar eventualmente con derivados de fórmula IV



para obtener igualmente los compuestos de fórmula I.

3. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de salicilamidas con actividad analgésica, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que para obtener los halogenohidratos de los derivados de fórmula I, se hace reaccionar un derivado así obtenido de fórmula I con etanol saturado de ácido halogenohídrico.

4. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de salicilamidas con actividad analgésica.

Todo ello según queda descrito y reivindicado en la

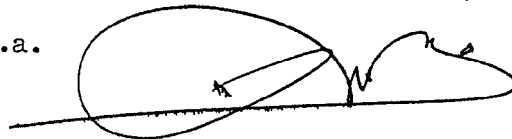
*mfe*

presente memoria descriptiva, que consta de once hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 6 de junio de 1979

PRODUCTOS ESTEVE INTERNACIONAL, S.A.

P.a.

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, loopy initial 'E' followed by a smaller, more complex signature.

mle