



360115

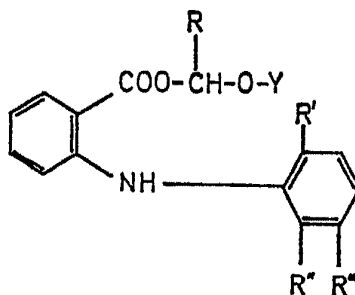
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de INSTITUTO LUSO-FÁRMACO, S.A.R.L, entidad portuguesa, domiciliada en Lisboa (Portugal), Rua do Quelhas, 8, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ÉSTERES DE ÁCIDOS N-ARILANTRANÍLICOS CON GEM-DIOLES MONOSUBSTITUIDOS".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos ésteres de ácidos N-arilantranílicos y a procedimientos para su obtención.

En particular, la invención se refiere a los
5. compuestos de fórmula general



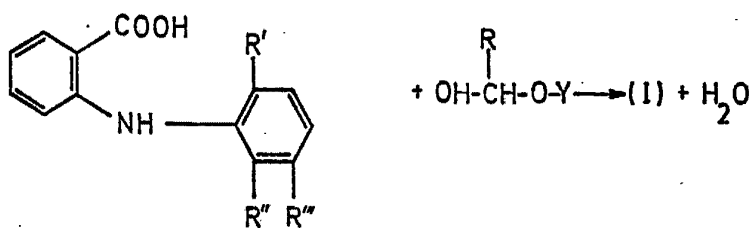
(I)



5. en la cual: R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquílico inferior; R', R'' y R''' representan un átomo de hidrógeno o un radical alquílico inferior, un átomo de halógeno o un grupo trifluormetilico, e Y representa un átomo de hidrógeno o un radical alquílico inferior o un radical acílico perteneciente a los ácidos orgánicos alifáticos o aromáticos.

10. De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general (I) pueden ser preparados por esterificación directa de los ácidos N-arilantranílicos substituidos, con compuestos gem-diólicos simples, monoesterificados o acilados, de preferencia en presencia de un catalizador de esterificación, tal como un ácido inorgánico, ácido p-toluensulfónico o un ácido de Lewis. La reacción
15. puede ser efectuada en exceso de gem-diol monoesterificado o acilado, en presencia o no de disolventes inertes como benzol o tolueno, y ello de manera que forman un azeótropo con el agua, separándola de la reacción.

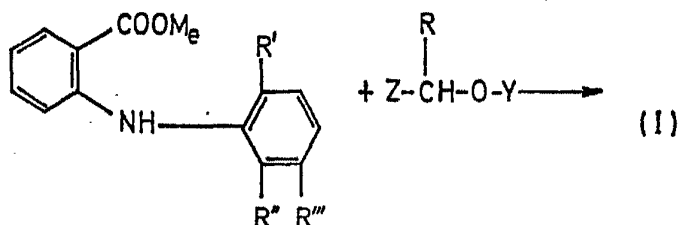
El método puede ser representado por la ecuación



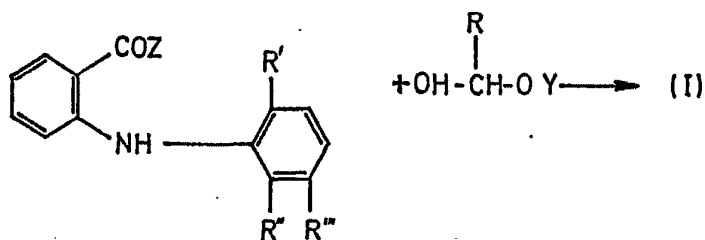
20. en la cual R, Y, R', R'' y R''' tienen los significados relacionados.



Los productos de fórmula general I pueden ser preparados, además, por reacción de una sal metálica del ácido N-arilantranílico con un derivado reactivo del gem-diol monoeterificado o acilado:



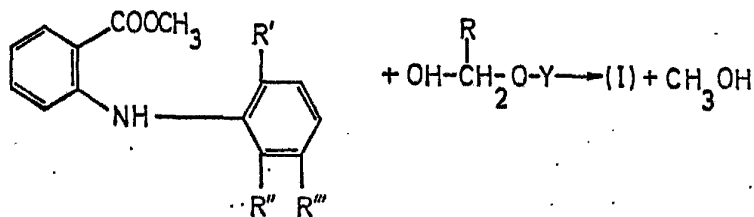
5. en la cual: Z puede ser un átomo de halógeno o un radical tosílico u otro; Y representa un radical alquílico inferior o un radical acílico alifático o aromático; R, R', R'' y R''' tienen los significados descritos anteriormente, y Me representa un metal, de preferencia sodio.
10. Siempre de acuerdo con la invención, se puede llegar a los compuestos objeto de la misma, haciendo reaccionar un derivado oportuno del ácido N-arilantranílico (el halogenuro del ácido o uno de sus anhídridos, simétrico o mixto, y así sucesivamente) con el gem-diol monoeterificado o acilado.
- 15.





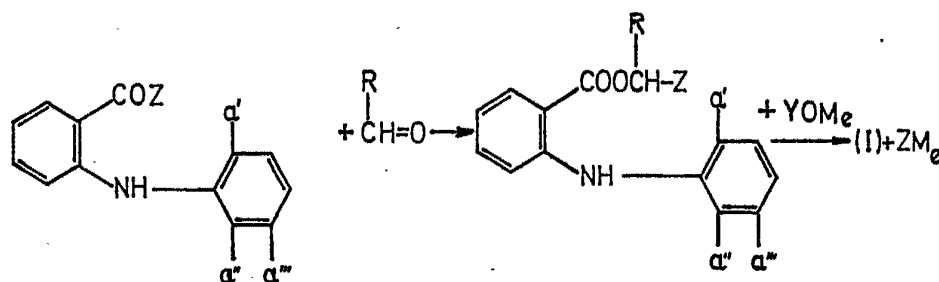
5. en la cual Z representa un átomo de halógeno o un radical acílico correspondiente respectivamente al cloruro de un ácido N-arilantranílico o a uno de sus anhídridos, simple o mixto, y R, R', R'' y R''' tienen los significados reportados anteriormente, observándose que el cloruro del ácido N-arilantranílico es obtenible sólo cuando los grupos R' y R'' no representan hidrógeno.

10. También la transesterificación del éster metílico (u otros ésteres alcohólicos o aminoalcohólicos) con el gem-diol monoeterificado o monoacilado, en presencia de un catalizador adecuado (Na, NaETO, NaH, NaNH₂ y así sucesivamente, o bien en ácido fuerte), puede conducir a los compuestos reivindicados:



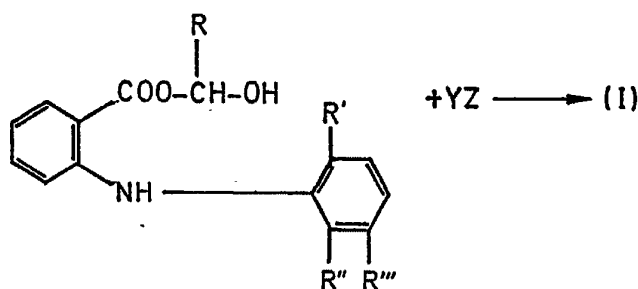
15. en la cual R, R', R'', R''' e Y tienen los significados reportados anteriormente.

20. Se puede, además, proceder a la preparación de los compuestos de la fórmula general I mediante reacción de un derivado reactivo del ácido N-arilantranílico (por ejemplo el cloruro) con un aldehído, y condensación del halógenometilderivado obtenido de esta manera, con la sal sódica de un alcohol o de un ácido.



en la cual Z, R, R', R'', R''' e Y tienen los significados reportados anteriormente. Esta variante del procedimiento es efectuable sólo cuando R' y R'' no representan hidrógeno.

5. Finalmente se puede preparar los productos reivindicados por reacción del monoéster de un ácido N-aril-antranílico y de un gem-diol con una sustancia Y-Z, donde Y tiene el significado reportado anteriormente y Z es un grupo reactivo, capaz de formar ésteres o éteres
10. con el grupo alcohólico libre:



o a partir de los correspondientes nitrilos de los ácidos aril-antranílicos, que son hechos reaccionar con los gem-dioles correspondientes.

15. Los productos de fórmula I están dotados de óptimas propiedades terapéuticas como anti-inflamato-



rios, antipiréticos y analgésicos.

5. Su característica peculiar es que, aun conservando la actividad de los compuestos similares, ya conocidos en la literatura (recordar, por ejemplo, las patentes inglesas 1 046 319, 1 027 060, 1 027 030 y las patentes belgas 605 303, 605 304 y 630 053, la patente francesa 1 315 030 y la patente francesa especial de medicamento 2948) y experimentados en clínica, presentan una toxicidad aguda y crónica inferior con mucho, con todas las ventajas que esta característica comporta para el empleo médico de las substancias.

Además, las substancias están exentas de efectos secundarios sobre las mucosas gástricas e intestinales.

15. Las nuevas substancias pueden ser mezcladas con vehículos o excipientes farmacéuticos apropiados para formar composiciones farmacéuticas que recaen igualmente en la presente invención.

20. Así, para la administración por vía parenteral, las mismas podrán ser suspendidas en agua u otros líquidos, o bien disueltas en disolventes adecuados (glicofuro, metilidenglicerol y otros).

25. Para la administración por vía oral, los compuestos podrán ser presentados bajo forma de comprimidos, cápsulas, grageas, sellos o bien jarabes.

Para la administración por vía rectal, las substancias serán incorporadas en excipientes usados al efecto (manteca de cacao, glicéridos, etc.).



También se prevé las formulaciones para usos tópicos, y asimismo para ellas valen las técnicas consuetudinarias de preparación de varias formas farmacéuticas (pomadas, lociones, etc.).

5. Los ejemplos siguientes valen para ilustrar los métodos de síntesis de la invención sin, no obstante, limitarla.

EJEMPLO 1.

Ester etoximetílico del ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico.

10.

10 g de la sal sódica del ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico, 3 cc de éter clorometil-etílico y 80 cc de acetona seca, son puestos a reflujo durante 12 horas bajo agitación en baño maría. Se filtra el sólido que se forma y se concentra a sequedad la solución. Se recupera el residuo con cloroformo, se lava con una solución de carbonato sódico y luego con agua hasta neutralidad. Después de desecación sobre sulfato sódico, la solución es concentrada a sequedad. Se recristaliza de alcohol etílico de 95% el producto obtenido. Punto de fusión: 73 - 74° C.

15.

20.

Absorción ultravioleta en alcohol:

Máximo a 278 milimicras (E 1%, 1 cm = 186), y a
338 " (E 1%, 1 cm = 216).

25.

Análisis, % C: Teórico = 57,64; encontrado = 57,98

% H: " = 4,83; " = 4,77

% N: " = 3,95; " = 4,13 .

EJEMPLO 2.



Ester etoximetílico del ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico.

5. A una solución bencénica de 50 g de ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico se le añade un exceso de etoximetanol y una traza de ácido para-toluensulfónico. Se mantiene a reflujo, separando con un Markusson el agua que se va formando en la reacción y que es arrastrada por el benzol como azeotropo. Cuando la cantidad de agua ha alcanzado el valor calculado, se enfría y lava con carbonato sódico (10%) y con agua hasta neutralidad. La fase bencénica es concentrada a sequedad en vacío; el residuo se recristaliza de etanol. Punto de fusión 73-74° C.

EJEMPLO 3.

15. Ester etoximetílico del ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico.

20. A una suspensión de 296 g de ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico en benzol anhidro, se añade a porciones 208 g de pentacloruro de fósforo. Se pone a reflujo bajo agitación durante 4 horas y luego se lleva la solución a sequedad. El producto bruto obtenido es añadido a porciones a una solución bencénica enfriada que contiene 76 g de etoximetanol en exceso de dimetilanilina. Se deja enfriar a la temperatura ambiente y luego se pone a reflujo durante 1 hora. Se concentra a sequedad en vacío.
25. Se recupera el residuo en cloroformo y se lava con solución de carbonato y luego con agua, hasta neutralidad. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo es recristalizado de etanol: Punto de fusión: 73-74° C.



29

EJEMPLO 4.

Éster etoximetílico del ácido N-2,3-xilil-antranílico.

5. 13,2 g sal sódica del ácido N-2,3-xilil-antranílico, 5,2 g de éter clorometil-etílico y 100 cc de acetona, son puestos a reflujo bajo agitación, durante 4 horas.

Se filtra y concentra a sequedad. Se cromatografía el residuo sobre Alox II neutra. Se recrystaliza de alcohol de 95%. Punto de fusión: 83-84° C.

10. Análisis, % C: Teórico = 72,3; encontrado = 72,00

% H: " = 7,06; " = 7,00

% N: " = 4,67; " = 4,50

EJEMPLO 5.

Éster metoximetílico del ácido N-2,3-xilil-antranílico.

15. 24,1 g de ácido N-2,3-xilil-antranílico son puestos a reflujo en 900 cc de metanol que contiene 25 cc de ácido sulfúrico concentrado, durante 100 horas. Se concentra luego la solución en vacío, se recupera el residuo en agua helada y se extrae con éter. La fase orgánica es lavada primeramente con carbonato sódico diluido y luego con agua, hasta neutralidad; se seca sobre sulfato sódico y se concentra la sequedad. Se recrystaliza el éster metílico a partir de alcohol etílico. Punto de fusión: 94° C.

25. Ahora se añade 25,3 g de éster metílico del ácido N-2,3-xilil-antranílico a un exceso de metoximetanol que contiene una pequeña cantidad de sodio metálico. Se calienta durante un tiempo similar bajo nitrógeno, desti-



- lando al mismo tiempo el metanol que se va formando, a través de una columna de fraccionamiento. Cuando se ha recogido la cantidad teórica de metanol se enfría, se diluye con cloroformo y se extrae la fase clorofórmica con carbonato sódico y luego con agua, hasta neutralidad.
- 5.

Se seca la fase clorofórmica sobre sulfato y se concentra a sequedad. Se recupera el residuo con acetona y se cromatografía la solución sobre Alox II neutra. Se recristaliza a partir de ligroína el producto obtenido, por concentración de la solución eluida de la columna. Punto de fusión: 83-85° C.

10.

Análisis, % C: Teórico = 71,56; encontrado = 71,2

% H: " = 6,71; " = 6,8

% N: " = 4,91; " = 5,0

15. EJEMPLO 6.

Éster benzoiloximetílico del ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico.

Una solución clorofórmica de 314,4 g (1 mol) de cloruro del ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico (preparado como se ha descrito anteriormente) es adicionada de la cantidad equivalente de formaldehído (en forma de paraformaldehído) y puesta en reflujo durante varias horas, hasta que todo el formaldehído queda incorporado a la solución.

20.

La solución bencénica del derivado clorometílico es tratada con 144 g de benzoato sódico, a reflujo durante 2 horas, se filtra el cloruro sódico que se forma y la solución es concentrada a sequedad. El residuo

25.



es recuperado en cloroformo y la solución clorofórmica es cromatografiada sobre Alox II. Se concentra la solución obtenida y el residuo es recrystalizado a partir de ligroína. Punto de fusión: 124-125,5° C.

5. Análisis, % C: Teórico = 61,4 ; encontrado = 61,2
% H: " = 3,98; " = 3,70
% N: " = 3,25; " = 3,3

EJEMPLO 7.

Éster benzoiloximetílico del ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico.

10.

Una mezcla de 15 g de sal sódica del ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico, 8,1 g de benzoato de clorometilo y 150 cc de acetona, es puesta a reflujo, bajo agitación en baño maría, durante 3 horas.

15.

Se filtra el sólido que se forma y se lleva a sequedad. Se cromatografía sobre Alox II básico, con cloroformo. Se recrystaliza de ligroína. Punto de fusión: 124-125,5° C.

EJEMPLO 8.

20.

Éster acetoximetílico del ácido N-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)-antranílico.

25.

Una mezcla de 15 g de sal sódica del ácido N-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)-antranílico, 8,4 g de acetato de bromometilo y 150 cc de acetona seca, es puesta a reflujo bajo agitación y baño maría, durante 4 horas.

Se filtra el sólido que se forma y se concentra la solución. Se recupera el residuo con cloroformo y se



lava la solución clorofórmica con bicarbonato sódico al 10% y luego con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se concentra.

El producto deseado es un aceite.

5. Análisis, % C: Teórico = 57,90; encontrado = 57,90
% H: " = 3,99; " = 3,98
% N: " = 3,96; " = 3,90

EJEMPLO 9.

Éster acetoximetílico del ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico.

10.

Una solución clorofórmica de 296 g de ácido N-2,6-dicloro-m-tolilantranílico es adicionada de un mol de formaldehído (bajo forma de paraformaldehído) y de una pequeña cantidad de ácido para-toluensulfónico, y es mantenida bajo reflujo durante 5 horas.

15.

Se enfría y se adiciona 102 g de anhídrido acético; se deja bajo agitación durante 5 horas y luego se lava con solución de bicarbonato sódico y después con agua hasta neutralidad.

20.

Ahora la solución clorofórmica es secada sobre sulfato sódico y luego concentrada a sequedad. Se recristaliza el residuo de acetona. Punto de fusión: 132-134° C.

- Análisis, % C: Teórico = 55,45; encontrado = 55,71
% H: " = 4,11; " = 4,15
% N: " = 3,80; " = 3,94

25.

EJEMPLO 10.

Éster benzoiloximetílico del ácido N-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)-antranílico.



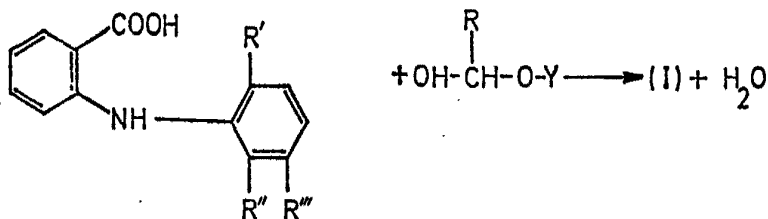
Se suspende 12 g de sal sódica del ácido N-alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)-antranílico en acetona seca y se añade 7 g de benzoato de clorometilo. Se pone en reflujo durante 4 horas bajo agitación . Se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se cromatografía sobre Alox II básico, con cloroformo. Se recristaliza el producto obtenido por concentración de la fase clorofórmica de éter de petróleo. Punto de fusión: 84-85,5° C.

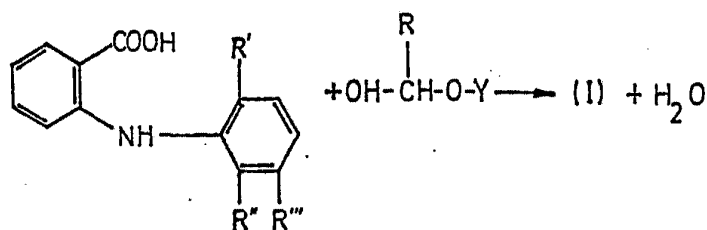
5. Análisis, % C: Teórico = 63,7; encontrado = 63,68
 10. % H: " = 3,88; " = 3,85
 % N: " = 3,37; " = 3,30

N O T A

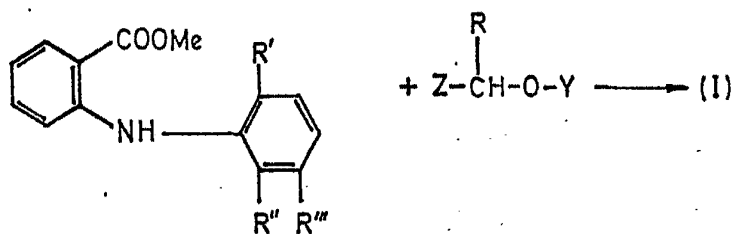
Se reivindica como objeto de esta patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de ésteres de ácidos N-arilantranílicos con gem-dioles monosustituidos, caracterizado por el hecho de que: a) se esterifica directamente un ácido N-arilantranílico oportuno con un compuesto gem-diólico simple, monoesterificado o monoacilado, según la ecuación

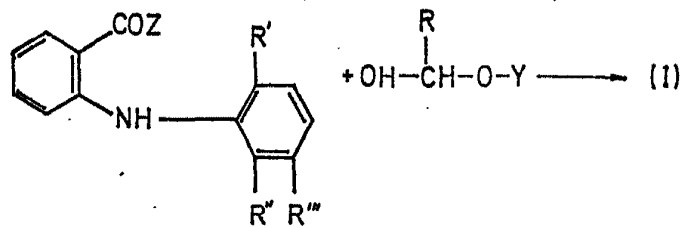




en la cual R, Y, R', R'' y R''' tienen los significados indicados; b) se hace reaccionar una sal metálica de un ácido N-arilantranílico oportuno con un derivado reactivo del gem-diol monoeterificado o acilado:

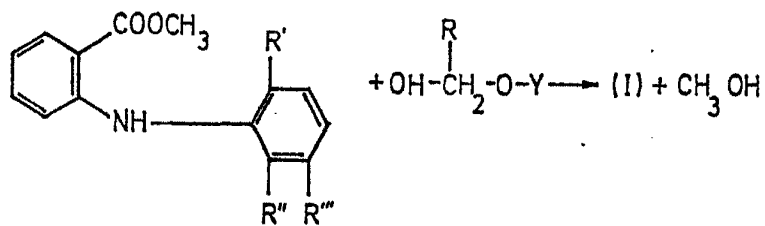


5. en la que Z puede ser un átomo de halógeno o un radical tosílico u otros; Y representa un radical alquílico inferior o un radical acílico alifático o aromático; y R, R', R'' y R''' tienen los significados descritos anteriormente y Me representa un metal, preferentemente sodio; c) se
10. hace reaccionar un derivado reactivo de un ácido N-arilantranílico, tal como el halogenuro del ácido o uno de sus anhídridos, simétrico o mixto, con el gem-diol monoeterificado o acilado:



5.

en la cual Z representa un átomo de halógeno o un radical acílico correspondiente respectivamente al cloruro de un ácido N-arilantranílico o a uno de sus anhídridos, simple o mixto; R, R', R'' y R''' tienen los significados reportados anteriormente, significándose que el cloruro del ácido N-arilantranílico es obtenible sólo cuando los grupos R' y R'' no representan hidrógeno; d) se transesterifica un éster de un ácido N-arilantranílico oportuno con un gem-diol monoeterificado o monoacilado:

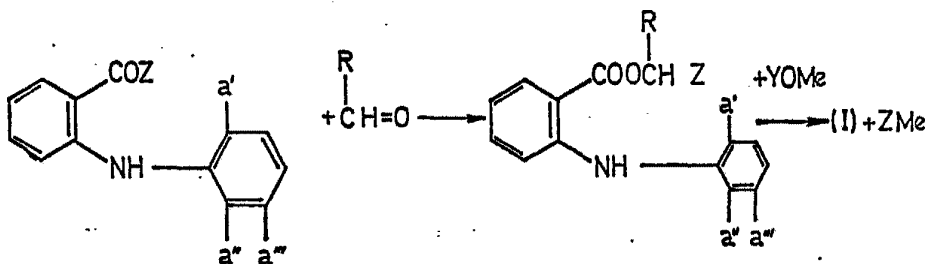


10.

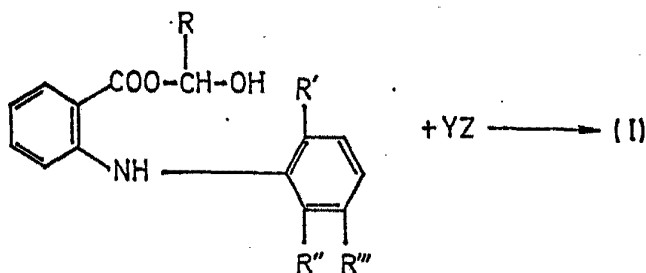
en la cual R, R', R'', R''' e Y tienen los significados reportados anteriormente; e) se hace reaccionar un derivado reactivo, por ejemplo el cloruro, de un ácido N-arilantranílico oportuno, con un aldehído y se condensa el derivado halogenometílico obtenido de esta manera, con



la sal sódica de un alcohol de un ácido:



5. Pero en la cual R' y R'' no representan hidrógeno, y f) se hace reaccionar el monoéster de un ácido N-arilantranílico oportuno y de un gem-diol, con una sustancia Y-Z, en la cual Y tiene el significado reportado anteriormente y Z es un grupo reactivo, capaz de formar ésteres o éteres con el grupo alcohólico libre:



en la cual R, R', R'', y R''' tienen los significados reportados anteriormente.

10.

2. Procedimiento para la obtención de ésteres de ácidos N-arilantranílicos con gem-dioles monosustituidos.

Todo ello según queda descrito y reivindicado

29



en la presente memoria descriptiva que consta de diecisiete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 29 de octubre de 1.968

INSTITUTO LUSO-FÁRMACO, S.A.R.L.

p.a.

I. PONFI