

36/664



SECCION TECNICA
REPUBLICA L.P.R.
CLASE A 61
SUBCLASE K

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO ACIDO ANTRANILICO SUBSTITUIDO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BALE (Suiza).

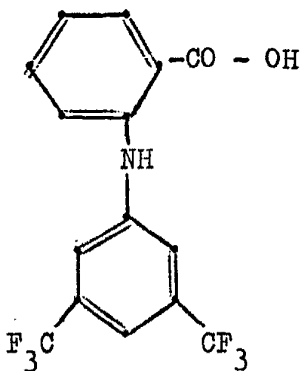
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere al procedimiento para preparar un nuevo ácido antranílico substituído y sus sales, a estas nuevas materias en sí y los medicamentos que las contienen, y asimismo a su empleo.

5. El ácido N-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico de la fórmula

10.



(I)



y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas no se conocían antes. Según ahora se ha descubierto, el compuesto de la fórmula I y sus sales tienen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad

5. antiflogística (antiinflamatoria), analgésica y anti-pirética, con un índice terapéutico favorable. La actividad antiflogística del compuesto de la fórmula I se puede demostrar experimentalmente en los animales, por ejemplo con la administración oral en el caso del

10. eritema por radiación ultravioleta del cobayo y en el edema por Bolus alba de la pata de la rata; y asimismo en la prueba del granuloma por guata y el granuloma vulnerable. En comparación con el conocido ácido flufenámico, resulta particularmente ventajosa

15. la toxicidad extraordinariamente escasa del compuesto preparable según este invento. El ácido libre y sus sales con bases farmacéuticamente aceptables, inorgánicas y orgánicas, pueden utilizarse por vía oral, rectal o local, y las soluciones acuosas de las sales

20. también por vía parenteral (particularmente intramuscular, endovenosa o subcutánea), para el tratamiento de las enfermedades reumáticas, artríticas y otras afecciones inflamatorias de los animales de sangre caliente.

25. El ácido N-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',



- alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico de la fórmula I y sus sales se preparan, según este invento, condensando un ácido o-halogenbenzoico, o una sal respectiva, con alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-
5. 3,5-xilidina, liberando de una sal primeramente obtenida, si se quiere, el ácido de la fórmula I y/o transformando el ácido libre, o la sal primeramente obtenida, en una sal, o respectivamente en otra sal, con una base inorgánica u orgánica. De preferencia la condensación se efectúa
10. en caliente y en presencia de un catalizador que contenga cobre, así como de un agente acceptor de ácido, en un disolvente orgánico inerte en las condiciones de la reacción. En calidad de ácido o-halogenbenzoico se emplea en particular el ácido o-cloro- u o-bromo-
15. benzoico. En calidad de catalizadores que contienen cobre pueden emplearse, por ejemplo, cobre metálico de gran superficie (como cobre en polvo o cobre esponjoso) o compuestos de cobre (como el cloruro o el bromuro de cobre monovalente o el cloruro, el bromuro, el sulfato, el acetato, el carbonato o el óxido de cobre bivalente).
20. En calidad de agentes aceptores de ácido son aptos, por ejemplo, los carbonatos alcalinos, como el carbonato potásico, y además el carbonato de cobre monovalente o bivalente o las aminas orgánicas terciarias.
25. Si en calidad de material de partida se



- hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico de la fórmula I, lo mismo que sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran, como se ha indicado antes, por vía peroral, rectal o parenteral. Las dosis diarias oscilan entre 2
5. y 15 mg de preferencia 5-10 mg por kg de peso corporal para los pacientes adultos. Las formas apropiadas de dosificación unitarias, como grageas, pastillas, supositorios o ampollas, contienen en calidad de materia activa 10 a 250 mg, preferentemente, de dicho ácido o de una sal de él con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente
10. aceptable.

- En las formas unitarias de dosificación para uso peroral, el contenido de materia activa se halla preferentemente entre 10 % y 90 %. Para la preparación de
15. tales formas unitarias de dosificación se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas, en polvo, como la lactosa, la sacarosa, la sorbita y la manita; almidones como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina; polvo de laminaria
20. o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente con adición de deslizantes, como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles, para formar pastillas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden contener todavía, por ejemplo, goma arábica,
25. talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes orgánicos de fácil volatilidad o en mezclas



- de tales disolventes. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes, por ejemplo para caracterizar dosis distintas de materia activa. Como otras formas unitarias de dosificación oral son aptas las cápsulas encajables de gelatina, lo mismo que las cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un ablandador, como la glicerina. Las primeras contienen la materia activa preferentemente en forma de granulado, mezclada con deslizantes, como el talco o el estearato de magnesio, y eventualmente estabilizadores, como el metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o el ácido ascórbico. En las cápsulas blandas la materia activa se halla preferentemente disuelta o suspendida en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, y pueden añadirse igualmente estabilizadores.
- 5.
- 10.
15. En calidad de formas de dosificación unitaria para el uso rectal entran en cuenta, por ejemplo, los supositorios, que constan de una combinación de una materia activa con una masa fundamental para supositorios a base de triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores apropiados; y las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.
- 20.
25. Las soluciones en ampollas para administración parenteral (particularmente, intramuscular o endove-



- nosa) contienen el ácido libre, por ejemplo, en concentración de 0,5 a 5 % preferentemente, en forma de dispersión acuosa, preparada con ayuda de los hidrosolubilizantes y/o emulgentes usuales, así como eventualmente
5. agentes de estabilización, o de preferencia la solución acuosa de una sal soluble en agua y aceptable farmacéuticamente.

- Como otras formas de aplicación parenteral entran en cuenta, por ejemplo, las lociones, tinturas y pomadas para uso percutáneo preparadas con ayuda de
10. las materias auxiliares corrientes.

Las formulaciones que siguen tienen por objeto explicar con más detalle la preparación de una serie de formas típicas de aplicación:

15. a) Se mezclan 1000 g de ácido N-(alfa,alfa,alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico con 550 g de lactosa y 292 g de almidón de patata, se humedece la mezcla con una solución alcohólica de 8 g de gelatina y se la granula pasándola por un tamiz.
20. Después de secar, se mezclan 60 g de almidón de patata, 60 g de talco, 10 g de estearato de magnesio y 20 g de dióxido de silicio muy disperso y se comprime la mezcla para formar 10 000 pastillas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, las cuales
25. pueden proveerse, si se desea, de entallas de fraccio-



namiento para ajuste más fino de la dosis.

- b) Se mezclan bien 100 g de ácido N-(alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico con 16 g de almidón de maíz y 6 g de dióxido de silicio muy disperso. Se humedece la mezcla con una solución de 2 g de ácido esteárico, 6 g de etilcelulosa y 6 g de estearina en unos 70 cc de alcohol isopropílico y se la granula pasándola por un tamiz III (Ph. Helv. V). Se seca el granulado durante unas 14 horas y luego se le pasa por el tamiz III-IIIa. A continuación se le mezcla con 16 g de almidón de maíz, 16 g de talco y 2 g de estearato de magnesio y se le comprime para formar 1000 núcleos para grageas. Se recubren éstos con un jarabe concentrado de 2 g de goma laca, 7,5 g de goma arábiga, 0,15 g de colorante, 2 g de dióxido de silicio muy disperso, 25 g de talco y 53,35 g de azúcar y se seca. Las grageas resultantes pesan cada una 260 mg y contienen cada una 100 mg de materia activa.
- c) Se disuelven 20,0 g de ácido N-(alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico en una mezcla de 232 cc de lejía l-n de sosa cáustica y 500 cc de agua hervida, sin pirógenos, y se completa la solución con la misma agua hasta 2000 cc. Se filtra la solución, se la envasa en 1000 ampollas de 2 cc cada una y se esteriliza. Cada ampolla de 2 cc



contiene 20 mg de ácido N-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',
alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico, en forma de
la sal sódica, como materia activa.

- d) Se mezclan perfectamente 50 g de ácido
5. N-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-
xilil)-antranílico y 1950 g de masa fundamental para
supositorios (por ejemplo, manteca de cacao) bien re-
finada y luego se funde. De la fusión, mantenida
homogénea por agitación, se forman 1000 suposito-
rios de 2,0 g. Cada uno de éstos contiene 50 mg de
10. materia activa.

- e) Se funden conjuntamente 60,0 g de monoestearato de anhidrosorbita de polioxietileno, 30,0 g de monoestearato de anhidrosorbita, 150,0 g de aceite de parafina y 120 g de alcohol estearílico, se añaden
15. 50,0 g de ácido N-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-
hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico (finamente pulveri-
zado) y se emulsionan en la mezcla 590 cc de agua ca-
lentada previamente a 40°. Se agita la emulsión para
enfriarla hasta la temperatura ambiente y se la en-
20. vasa en tubos.

- El ejemplo que sigue explica con detalle
la preparación del ácido N-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',
alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico, pero no pre-
tende limitar en ningún aspecto el alcance de este in-
25.



vento. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

Ejemplo

5. Acido N-(alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico

10. Agitando, se calienta a 160° (temperatura del baño) una mezcla de 710 g de ácido o-clorobenzoico, 298 g de hidróxido potásico al 85 % y 2500 cc de n-pentanol. Se destilan en el curso de 30 minutos unos 1000 cc de n-pentanol y luego se añaden 1560 g de alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilidina y 17 g de polvo de cobre y se hierve la mezcla en reflujo durante 15 horas. A continuación se enfría, se vierte la mezcla en una solución de 244 g de carbonato sódico en 2000 cc de agua y se destila con vapor de agua la solución obtenida. Después de destilada la alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilidina sobrante, se añade a la solución acuosa carbón activo y se filtra sobre Hyflo. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado, se separan por filtración los cristales segregados y se los suspende en 10 litros de agua caliente. Después de separar por filtración y de cristalizar en etanol el residuo del filtro de succión, el ácido N-(alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico funde a 195-197°.
- 15.
- 20.
- 25.

= 11 =



Se disuelven 3,5 g de ácido N-(alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico, como cristales incoloros, de punto de fusión 289-293°.

= . =

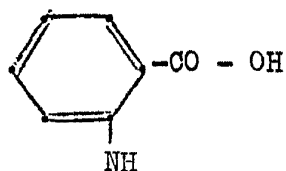


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente suiza nº 17 890/67 del 20 de Diciembre de 1,967.

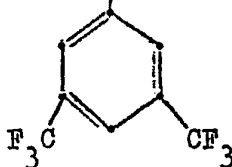
5. 1.- Procedimiento para la preparación de un nuevo ácido entranílico sustituido y de sus sales, caracterizado por prepararse el ácido N-(alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico de la fórmula I

10.



(I)

15.





- y sus sales condensando ácido o-halogenbenzoico, o una sal de éste, con alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilidina, liberando el ácido, si se quiere, de una sal primeramente obtenida y/o convirtiendo el
5. ácido libre, o la sal primeramente obtenida, en una sal, o respectivamente en otra sal, con una base inorgánica u orgánica.

2.- Procedimiento para la preparación de un nuevo ácido antranílico sustituido.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 19 de Diciembre de 1968.

P. a.

JAMES ISERN
P. P.
Firmado: ROQUE SAINA TENDERO