

373008
P.- 42.568

373008

AF/EP/5372
Nº 1300 E

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

CERTIFICADO DE ADICION

en

E S P A Ñ A

30 OCT 1969

SECCION	30
CLASIFICACION I.P.C.	C-07 A-61
SUBCLASE	C A

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

entidad francesa

establecida en 35 Boulevard des Invalides, París,
Francia

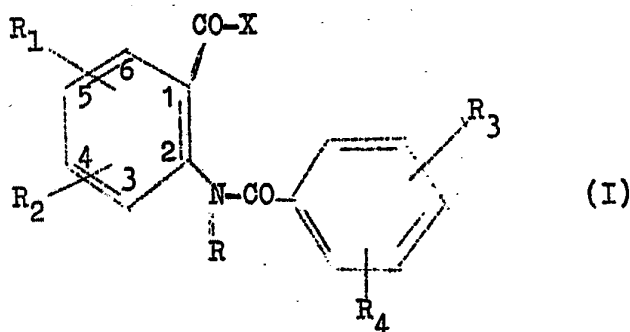
por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PA
TENTE PRINCIPAL Nº 370.155", solicitada el
1 de agosto de 1.969, por: "Un procedimien
to de preparación de derivados del ácido -
antranílico" (Clase Internacional C07c)

30 OCT 1969



En la solicitud de patente española número --
370.155, se ha descrito un procedimiento de preparación
de derivados del ácido antranílico de fórmula general I

5



10

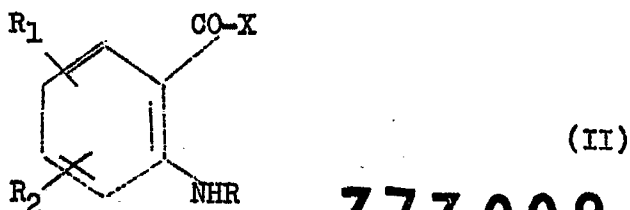
15

20

en la cual $X = OR_5$ con $R_5 = H$ ó alcoholo inferior, o in-
cluso $X = NH_2$, R representa hidrógeno o un radical alco-
hilo inferior y R_1 a R_4 representan hidrógeno, un átomo
de halógeno, un hidroxilo libre o esterificado, un alco-
xi o un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, con la --
restricción de que uno por lo menos de los sustituyen-
tes R_1 a R_4 es diferente del hidrógeno y de que si R_3 -
en posición para del benzilo representa un metoxi, uno
por lo menos de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_4 es diferen-
te del hidrógeno.

25

Dicho procedimiento de preparación de los com-
puestos de fórmula general I, consistía esencialmente -
en hacer reaccionar sobre el ácido antranílico o un de-
rivado de éste, de fórmula, II:



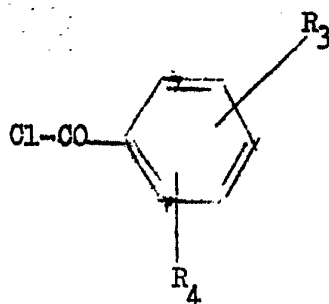
30

373 008

un cloruro de ácido benzoico, de fórmula III: 30'00



5



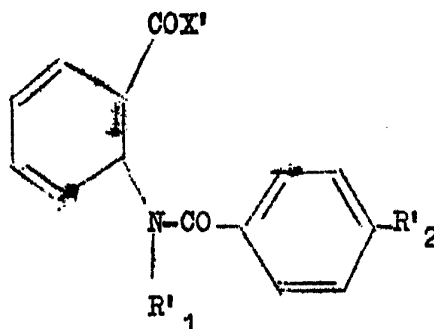
(III)

operando en un disolvente orgánico y en presencia de un agon
10 te alcalino.

Los compuestos de fórmula general I, poséen
útiles propiedades fisiológicas y ejercen especialmente una
acción antiinflamatoria y/o analgésica interesantes.

Se ha descubierto ahora que se podían prepara
15 rar por el procedimiento general indicado más arriba nuevos
derivados del ácido antranílico de fórmula IV

20



IV

on la cual X' representa un hidroxilo libre o esterificado,
25 un radical amino libre, R'1 representa hidrógeno o un alco-
hilo inferior, y R'2 representa un átomo de halógeno, un ra-
dical alcoxi o el grupo trifluorometilo.

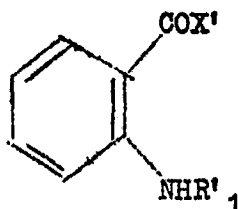
Los compuestos de fórmula IV están dotados de
propiedades fisiológicas interesantes. Poséen, especialmen-
30 te, una acción antiinflamatoria importante.



1300

El procedimiento de preparación objeto del invento, se caracteriza porque se hace reaccionar sobre el ácido antranílico o un derivado de éste, de fórmula V

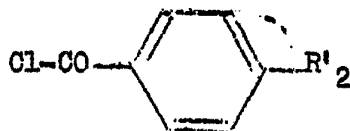
5



V

un cloruro de ácido benzoico, de fórmula VI

10



VI

15

toniendo X', R'₁ y R'₂ el significado citado anteriormente, operando en un disolvente orgánico y en presencia de un agente alcalino y se aísla el compuesto deseado.

El procedimiento del invento se puede caracterizar todavía por los puntos siguientes:

20

- el disolvente orgánico es la acetona, la metiletilcetona, o un hidrocarburo aromático tal como el benceno o el tolueno;

25

- el agente alcalino es una base de metal alcalino, tal como la sosa o la potasa, una sal de metal alcalino de ácido débil, tal como el bicarbonato de sodio, o el carbonato de potasio, o una base orgánica, tal como la dimetilalanilina.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento sin limitarlo no obstante.

30

373008



EJEMPLO 1: N-(p-fluorobenzoil)-antranilato -
de 7-metilteofilina (IV con X' = -OCH₂-teofilina, R'₁ =
H; R'₂ = F).

5 Se hace actuar el ácido clorhídrico gaseoso -
y el aldehído fórmico sobre la teofilina en medio hidro
acetónico para formar la 7-clorometilteofilina que se -
condensa en medio anhidro con el N-(p-fluorobenzoil)-an
10 tranilato de potasio (obtenido por acción de la potasa
sobre una solución de ácido N-(p-fluorobenzoil)antraní-
lico), y se obtiene el N-(p-fluorobenzoil)antranilato -
de 7-metil-teofilina, con un rendimiento de 50%.

El compuesto se presenta en forma de un produc
to sólido, incoloro, inodoro e insípido. F = 169°-171°C.

15 Por lo que se sabe, este compuesto no está des
crito en la bibliografía.

EJEMPLO 2: Acido N-(p-trifluorometilbenzoil)-
antranílico.

(IV con X' = OH, R'₁ = H, R'₂ = CF₃)

20 Haciendo actuar el cloruro del ácido p-trifluo
rometilbenzoico sobre el ácido antranílico en medio aco-
tónico y en presencia de dimetilánilina, se obtiene el -
ácido N-(p-trifluorometilbenzoil)antranílico con un ren-
25 dimiento de 70% en forma de cristales que funden a 228°C
-236°C.

Por lo que se sabe, este compuesto no está des
crito en la bibliografía.

EJEMPLO 3: Acido N-(p-metoxibenzoil)antraní-
lico.

30
373008



(IV con $X' = OH, R'_1 = H, R'_2 = OCH_3$)

5 Operando como en el ejemplo 2, partiendo del -
cloruro del ácido anísico y del ácido antranílico, se ob-
tiene con un rendimiento de 90 a 95%, el ácido N-(p-meto-
xi benzoil)antranílico, en forma de cristales blancos --
que funden a 238°C-240°C.

Por lo que se sabe, este compuesto no está des-
crito en la bibliografía.

10 EJEMPLO 4: N-(p-metoxibenzoil)antranilamida
(IV con $X' = NH_2, R'_1 = H, R'_2 = OCH_3$)

15 Operando como en el ejemplo 2, partiendo del -
cloruro del ácido anísico y de la antranilamida, se ob-
tiene la N-(p-metoxibenzoil)antranilamida que se presen-
ta en forma de cristales que funden a 212°C.

Por lo que se sabe, este compuesto no está des-
crito en la bibliografía.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada
en Francia, el 31 de octubre de 1.968, bajo el número PV
172.226, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vi-
gente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

373008



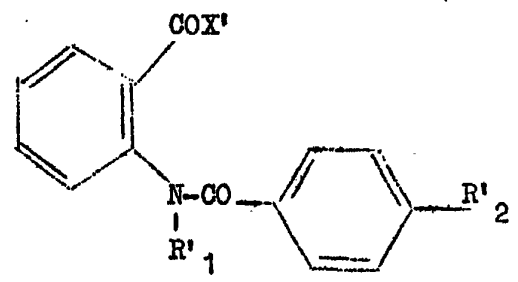
5

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 siguientes:

10

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 370.155, solicitada el 1 de agosto de 1.969, por: "Un procedimiento de preparación de derivados del ácido antranílico" de fórmula:

15



20

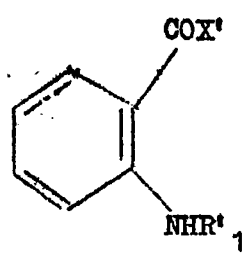
on la cual X' representa un hidroxilo libre o esterificado, un radical amino libre R'1 representa hidrógeno o un alcohol inferior y R'2 representa un átomo de halógeno, un radical alcoxi o el grupo trifluorometilo, caracterizadas porque se hace reaccionar sobre el ácido antranílico o un derivado de éste, de fórmula

25

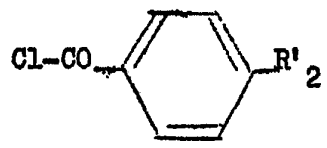
30

373008

22-8-69



un cloruro de ácido benzoico, de fórmula



teniendo X', R'1 y R'2 el significado citado anteriormente, operando en un disolvente orgánico y en presencia de un agente alcalino y se aísla el compuesto deseado.

15 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el disolvente orgánico es la acetona, la metilacetona, o un hidrocarburo aromático, como el benceno o el tolueno.

20 3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el agente alcalino es una base de metal alcalino tal como la sosa o la potasa, una sal de metal alcalino de ácido débil, tal como el bicarbonato de sodio o el carbonato de potasio, o una base orgánica, tal como la dimetilaminilina.

25 4.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 370.155, solicitada el 1 de agosto de 1.969, por: "Un procedimiento de preparación de derivados del ácido antranílico".

30

373008



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

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

5

30 OCT. 1969

Madrid,

P.A.

Alberto de Ezaburu
Por Poder. *Alta*

10

15

20

25

30

373008