


' 385523 '

385523

Memoria descriptiva :

Clase	13
Clasificación	C 07 A 61
Subclase	C 19



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TROPONWERKE DINKLAGE & CO.

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Berliner Strasse 220-232, K8ln, República
Federal Alemana

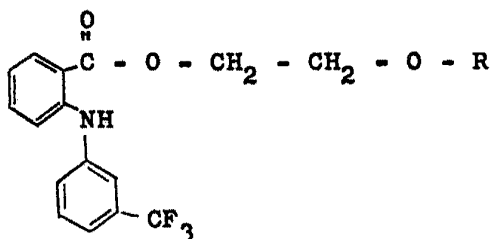
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS FAR-
MACOLOGICAMENTE ACTIVOS DE ESTERES DE ACIDO ANTRANI-
LICO" (Clase Internacional C07c)

385523



Objeto del invento son nuevos compuestos farmacológicamente valiosos de la fórmula general I

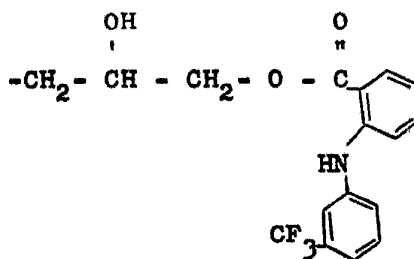
5



I

10

en la que R significa el radical II



15

II

o también un grupo alcohol de bajo peso molecular con - hasta 3 átomos de carbono, en el cual uno o dos átomos de hidrógeno están reemplazados por grupos hidroxilo, grupos aciloxi con hasta 4 átomos de carbono o grupos hidroxialcoxi de bajo peso molecular.

Estos grupos hidroxialcoxi de bajo peso molecular eventualmente presentes contienen preferiblemente hasta 4 átomos de carbono y hasta 3 grupos hidroxilo.

Es sabido que el ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico (designado en lo que sigue como III) tiene una buena actividad antiflogística (Vease Winder y otros, Arthrit. Rheumat. 6, 36-47 (1963) o D. E. BARNARDO y otros,



Brit. med. J. 1966 II, páginas 342-343). Se mostraron como desventajas las propiedades fuertemente ácidas del compuesto, que pueden conducir a perturbaciones en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, ya se propuso también utilizar la sal de aluminio en lugar del ácido libre (véase patente francesa número 1.424.797). Otra desventaja - más consiste en que en el caso de administración local no se puede utilizar el ácido libre en aquellas formas de gel como base de aplicación, en las cuales sustancias activas ionógenas obstaculizan la formación de gel.

Ahora bien, los compuestos de acuerdo con el invento tienen en comparación con los compuestos III la ventaja de que, con un efecto antiflogístico casi igual de bueno que el compuesto III, no provocan ninguna perturbación gastrointestinal, también son activos oralmente y - además pueden ser transformados en geles.

Además de esto, tienen una amplitud terapéutica considerablemente mayor que los compuestos III, dado que los valores DL_{50} son aproximadamente 1,5 hasta 3 veces mayores que los de III. El ensayo positivo de enturbiamiento de proteínas de acuerdo con MIZUSHIMA (véase Arch. Int. Pharmacodyn. 157 (1965), páginas 115 y siguientes) muestra además que los compuestos desarrollan una actividad propia y que su efecto no se basa en la hidrólisis de I que tiene lugar en el cuerpo humano.

La preparación de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento tiene lugar por reacción de una sal metálica, convenientemente de una sal de metal alcalino del ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antrafílico con compuestos de la fórmula general

385523



IV



5 en la que R tiene el significado arriba citado y X representa un átomo de halógeno o un radical de éster de ácido sulfónico. Las reacciones transcurren del modo más favorable en disolventes inertes, tales como hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno o xileno o también los que tienen carácter polar, por ejemplo dimetilformamida. La velocidad de reacción y el rendimiento son acelerados o mejorados mediante temperaturas elevadas. Normalmente, se utilizan temperaturas que se encuentran en el margen de los puntos de ebullición del correspondiente disolvente.

15 El invento abarca preparados farmacológicos los cuales, además de excipientes usuales, contienen los nuevos compuestos.

Ejemplo 1. Ester 2-(2-hidroxi-etoxi)-etílico de ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico.

20 16,0 g (0,05 moles) de la sal potásica del ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico son disueltos en 60 ml de dimetilformamida, son calentados a 110°C y son mezclados lentamente con 6,2 g (0,05 moles) de 2-(2-cloro-etoxi)-etanol. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas hasta ebullición. El cloruro de potasio precipitado es separado por filtración y el disolvente es separado por evaporación. El residuo es separado a través de una columna con 400 g de gel de sílice (granulación 0,05 hasta 0,2 mm). Como agente eluyente se utiliza una mezcla de ciclohexano: ácido acético glacial 1:1. Se obtienen 30 16,0 g de éster 2-(2-hidroxi-etoxi)-etílico de ácido -



N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico en forma de aceite de color amarillo claro, que no cristaliza y no es destilable.

Para $C_{18}H_{18}F_3NO_4$

5 Calculado: C 58,51 %; H 4,92 %; N 3,79 %;
 Encontrado: C 55,37 %; H 4,87 %; N 3,71 %.

Del mismo modo se prepararon los siguientes compuestos:

10 Ejemplo 2: Ester 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etilico de ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico.

A partir de 0,1 moles de la sal potásica de ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico y 0,1 moles de 2-[2-(2-cloroetoxi)-etoxi]-etanol.

15 Aceite de color amarillo claro; rendimiento 16,0 g (38,7% de la teoría)

Para $C_{20}H_{22}F_3NO_5$:

 Calculado: C 58,11 %; H 3,36 %; N 3,39 %;
 Encontrado: C 58,19 %; H 3,17 %; N 3,67 %.

20 Ejemplo 3. Ester 2-(2-acetoxi-etoxi)-etilico de ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico.

A partir de 18,9 g de la sal potásica del ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico y 10,0 g de éster 2-(2-cloroetoxi)-etilico de ácido acético.

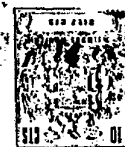
25 Aceite de color amarillo claro; rendimiento 14,7 g (59,5% de la teoría)

Para $C_{20}H_{20}F_3NO_5$:

 Calculado: C 58,39 %; H 4,90 %; N 3,41 %;
 Encontrado: C 58,21 %; H 4,91 %; N 3,41 %.

30 Ejemplo 4: Ester 2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-etilico de ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico.

385523



63,8 g (0,2 moles) de la sal potásica del ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico y 27,8 g (0,18 moles) de cloruro de 2-(2,3- dihidroxipropoxi)-etilo son disueltos en 50 ml de dimetilformamida y son calentados a 80°C durante 3 horas bajo agitación. Después de separar el disolvente por evaporación, el residuo es separado sobre una columna con 400 g de gel de sílice (granulación 0,05 hasta 0,2 mm). Como agente eluyente se utilizan acetona y acetona/cloruro de etileno 1:1. Se obtienen 28 g de éster 2-(2,3-dihidroxipropoxi)-etílico de ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico.

Para $C_{19}H_{20}F_3NO_5$:

Calculado: C 57,13 %; H 5,05 %; N 3,50 %;

Encontrado: C 57,36 %; H 5,16 %; N 3,48 %.

Ejemplo 5. Ester 2-{3-[N-(3-trifluorometilfenil)-antraniloiloxi]-2-hidroxipropoxi} etílico de ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico.

El compuesto resulta de la cromatografía del preparado descrito en el Ejemplo 4 como componente que se eluye con más lentitud. El rendimiento asciende a 8 g.

Para $C_{33}H_{28}F_6N_2O_6$:

Calculado: C 59,80 %; H 4,28 %; N 4,23 %;

Encontrado: C 59,94 %; H 4,56 %; N 4,29 %.

385523



calino del ácido N-(3-trifluorometilfenil)-antranílico con un compuesto de la fórmula general



IV

5

en que R tiene el significado arriba citado y X representa un átomo de halógeno o un radical de éster de ácido sulfónico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trabaja en un disolvente inerte y a temperaturas elevadas.

3.- Procedimiento para la preparación de compuestos farmacológicamente activos de ésteres de ácido antranílico.

15

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

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

Madrid, 13 NOV. 1970

P.A.

9-11-70