

PATENTE DE INVENCION

9254/21.

404928



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO
ANTRANILICO.

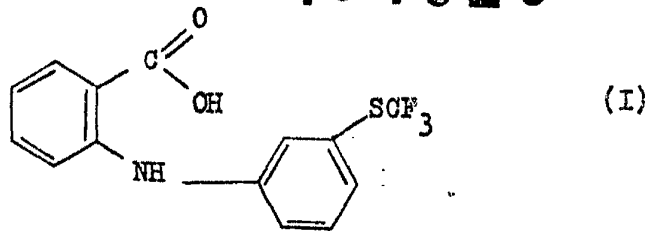
Solicitante SYNTHELABO, entidad francesa, residente en 1, Avenue
de Villars, Paris, Francia.

F. E. 31-10-74

Int. Cl.²: C07C, A61K

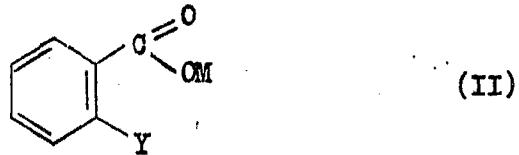
La presente invención tiene por objeto un proce-
dimiento para la obtención de un nuevo derivado del ácido
antranílico, a saber el ácido (trifluorometiltio-3'anilino)-
-2 benzoico, de fórmula (I)

404928

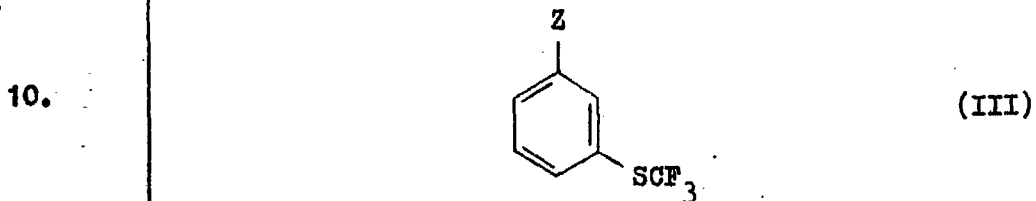


así como sus sales que forma con las bases minerales u orgánicas farmacéuticamente aceptables, la piridoxina por ejemplo.

5. El procedimiento, que constituye el objeto de la presente invención, se caracteriza porque se condensa un derivado del ácido benzóico, de fórmula (II)



con un compuesto de fórmula general (III)



10. En las fórmulas generales (II) y (III), M representa un átomo de hidrógeno o de metal monovalente (preferentemente un metal alcalino), Y y Z representan bien un radical $-NH_2$, bien un átomo de halógeno (preferentemente un átomo de cloro o de bromo), Z representa un radical $-NH_2$ cuando Y representa un halógeno, y un halógeno cuando Y representa un radical $-NH_2$.

15. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un catalizador que contiene cobre y de un aceptor del ácido halogenhídrico formado. Esta condensación se efectúa
- 20.



- de forma satisfactoria si se hace reaccionar las materias primas en cantidades equimoleculares y en el seno de un disolvente apropiado. Este último puede ser la dimetilformamida, el dimetiléter del etilen glicol, el dimetilsulfóxido, el nitrobenceno, un alcohol alifático tal como butanol. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida, preferentemente, entre 100 y 200°.
- Los catalizadores que contienen cobre que se pueden emplear en el procedimiento de la invención son:
5. . bien las diversas formas de cobre metálico dividido obtenido mecánicamente o por precipitación química, tales como, por ejemplo, el cobre en polvo o las espumas de cobre,
 10. . bien diversas sales de cobre tales como el bromuro o el cloruro cuprosos, el acetato, el carbonato, el óxido, el sulfato cúpricos, etc..., los catalizadores preferidos son el bromuro y el acetato cúpricos.
 15. La proporción del agente acceptor del ácido halogenhídrico formado en el transcurso de la reacción puede variar entre amplios límites. En general, debe ser suficiente para captar todo el ácido halogenhídrico formado en el transcurso de la reacción. Cuando se efectúa la reacción utilizando derivados (II) del ácido benzóico en forma de ácido libre, se emplean sobre todo los carbonatos de los metales alcalinos, preferentemente el carbonato potásico, y los carbonatos cuprosos o cúpricos. Cuando se emplea una sal de metal alcalino del derivado (II) del ácido benzóico, el agente acceptor del ácido halogenhídrico se elige, preferentemente, entre las sustancias siguientes: hidruro de calcio, carbonatos de metales alcalinos, aminas orgánicas terciarias, tal como N-etil-
 - 20.
 - 25.
 - 30.

404928



morfolina. Se puede igualmente emplear una cantidad equimolecular doble de la amina (III) elegida para efectuar la reacción; una mitad participa en la condensación y la otra mitad sirve como aceptor del ácido halogenhídrico.

5. Preferentemente se emplean los derivados (II) del ácido benzóico en forma de sus sales de potasio formadas previamente.

10. También se pueden preparar estas sales de potasio en estado muy finamente dividido añadiendo carbonato potásico a una solución hirviente del derivado (II) del ácido benzóico en el disolvente que sirve para la reacción. En este último caso, es frecuentemente ventajoso eliminar la mayor parte del agua formada por la neutralización destilando una cierta proporción del disolvente antes de añadir el catalizador y el compuesto (III).

15. La invención comprende igualmente un procedimiento de preparación de las sales que forma el compuesto (I) con las bases minerales u orgánicas, por cualquier procedimiento, conocido de preparación de estas sales.

20. La invención comprende finalmente las aplicaciones industriales del compuesto (I) y de sus sales y más precisamente sus empleos como medicamentos.

25. El compuesto (I) posee en efecto propiedades anti-inflamatorias y analgésicas que le hacen precioso para la terapéutica.

30. Las propiedades anti-inflamatorias del compuesto (I) están puestas en evidencia principalmente por medio del ensayo del edema de la pata de la Rata provocado por la carragenina (C.A. Winter, Non steroidal anti-inflammatory Drugs, International Congress Series 81, Excerpta Medica



Foundation 1965, p. 190-202). La dosis eficaz 50 por ciento, es decir la que, administrada per os, reduce un 50 por ciento el volumen del edema a la carragenina, es de 13 mg/kg.

5. Las propiedades analgésicas del compuesto según la invención se establecen por ejemplo por medio del ensayo de Randall y Selitto (Arch. int. Pharm. 1957, 111, p. 409-418). En este ensayo, el compuesto de la invención ingerido a la dosis de 27 mg/kg, provoca un aumento de 114 por ciento del umbral del dolor, mientras que el ácido flufenámico (compuesto de referencia), administrado a la misma dosis, per os, no eleva el umbral más que un 61 por ciento (medidas efectuadas 3 horas después de la ingestión).

10. El compuesto (I) es además poco tóxico (DL 50 per os en el caso del Raton Swiss: 530 (limites de confianza 95 por ciento: 400-702) mg/kg), de tal forma que su índice terapéutico es muy favorable.

El compuesto (I) y sus sales son utilizados en el tratamiento de diversos síndromes inflamatorios y reumatológicos.

15. La invención comprende como consecuencia todas las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto (I) y sus sales como principios activos, en asociación con cualquier excipiente apropiado para su administración por vía oral o rectal. Estas composiciones farmacéuticas pueden igualmente contener otras sustancias medicamentosas con las cuales el compuesto (I) y sus sales son farmacéuticamente y terapéuticamente compatibles.

20. Para la administración por vía oral, se utilizan todas las formas farmacéuticas apropiadas para esta vía, es decir los comprimidos, gélulas, sellos, etc..., la toma uni-



404928

taria de compuesto (I) o de sus sales puede variar entre 100 mg y 500 mg y la dosis diaria está comprendida entre 100 mg y 2000 mg.

5. Para la administración por vía rectal, se utilizan supositorios que contienen 100 a 500 mg de compuesto (I) o de sus sales y administrados a los pacientes a razón de uno a tres cada 24 horas.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención, sin presentar carácter limitativo.

10. EJEMPLO 1

Acido (trifluorometiltio-3'anilino)-2 benzóico

15. En un matraz de tres tubuladuras de 150 ml, provisto de un agitador mecánico, de un termómetro sumergido y de un refrigerante de reflujo coronado por una trampa de cloruro cálcico, se introducen 12,9 g (0,054 mol/g) de bromo-2 benzoato potásico, 25 ml de bis-(metoxi-2 etil)éter, 5,8 g (0,05 mol/g) de N-etilmorfolina, 9,7 g (0,05 mol/g) de m-trifluorometiltio-anilina y 0,5 g de acetato cúprico. Se lleva esta mezcla, agitándola, gradualmente a 140-145°, temperatura que se mantiene durante 1 h 30. A la solución caliente obtenida, se añaden sucesivamente 4 ml de ácido clorhídrico concentrado, a continuación 30 ml de agua, y se extrae a continuación sucesivamente por 200 ml, y a continuación por dos veces a 100 ml de cloroformo. Se reúnen los extractos clorofórmicos,
20. se les lava cuatro veces por 100 ml de agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se elimina el disolvente del filtrado al baño-maría bajo vacío y se tritura el residuo oleaginoso restante sucesivamente dos veces en 200 ml de agua, decantando cada vez. Se seca el compuesto
25. sólido graso en vacío sobre anhídrido fosfórico, y se le re-
- 30.

404928



cristaliza dos veces sucesivamente en ciclohexano. Se recogen así 5,5 g (rendimiento = 35 %) de ácido (trifluorometiltio-3')-2 benzóico, en forma de un compuesto cristalizado ligeramente amarillo, insoluble en agua, que funde a 114-116°.

5.

Análisis $C_{14}H_{10}F_3NO_2S$ (313):

Calc. % : C 53,67 H 3,19 N 4,47 F 18,21

Enc. % : 54,02 3,10 4,39 17,93
54,08 3,13 4,32 18,27

EJEMPLO 2

10.

(Trifluorometiltio-3'anilino)-2 benzoato de piridoxina

Se disuelven 15,65 g (0,05 mol/g) de ácido (trifluorometiltio-3'anilino)-2 benzóico en 90 ml de agua caliente que contiene 2 g (0,05 mol/g) de sosa. Se añaden a esta solución 10,30 g (0,05 mol/g) de clorhidrato de piridoxina disueltos en 70 ml de agua. El (trifluorometiltio-3'anilino)-2 benzoato de piridoxina precipita en estado cristalizado. Los cristales se escurren, se lavan con agua destilada, se secan bajo vacío y se recristalizan en alcohol etílico. Se obtienen 3,81 g (rendimiento = 79 %) de (trifluorometiltio-3'anilino)-2 benzoato de piridoxina en forma de cristales amarillo pálido.

15.

20.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el nº 71 25856 de 15 de julio de 1971, acogiéndose se por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esen-

25.

30.

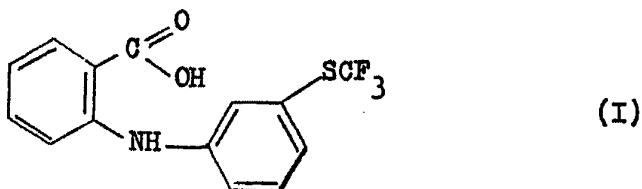
404928⁸



cia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO ANTRANILICO; caracterizándose por lo siguiente:

5.

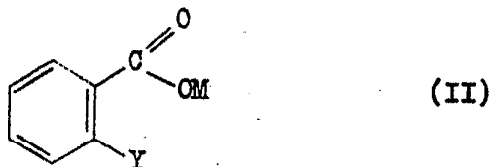
1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido antranílico, de fórmula general I:



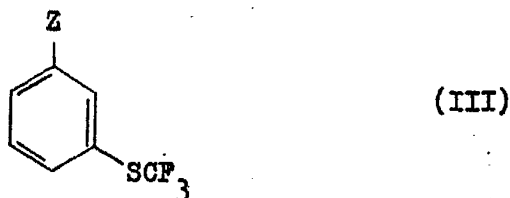
así como las sales que forma con las bases minerales u orgánicas farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se condensa un derivado del ácido benzóico, de fórmula general

10.

II:



con un compuesto de fórmula general III:

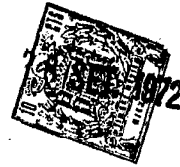


15.

representando M en las fórmulas generales (II) y (III), un átomo de hidrógeno o de metal monovalente, preferentemente de un metal alcalino, Y y Z representan bien un radical $-NH_2$, bien un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro o de bromo, Z representa un radical $-NH_2$ cuando Y representa un halógeno, y un halógeno cuando Y representa el radical

20.

$-NH_2$.



5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar las materias primas en cantidades equimoleculares y en el seno de un disolvente apropiado elegido de entre: dimetilformamida, dimetiléter del etilen glicol, dimetilsulfóxido, nitrobenzono y un alcohol alifático tal como el butanol.
10. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 100 y 200°C.
15. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un catalizador que contiene cobre metálico finamente dividido mecánicamente o por precipitación química, bien sales de cobre como el bromuro o el cloruro cuproso, el acetato, el carbonato, el óxido, el sulfato cúpricos.
20. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se opera en presencia de una cantidad de un aceptor de ácido halogenhídrico suficiente para captar la totalidad del que se forma en el transcurso de la reacción.
25. 6.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido antranílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

28 SET. 1972

Madrid,

SYNTHELABO.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

p p Firmado: J. Sánchez Díaz