

PATENTE DE INVENCION

Ref. 9254/39.

415404

Int. Cl.²: C07C//A61K.

30



415404

Memoria Descriptiva

sobre:

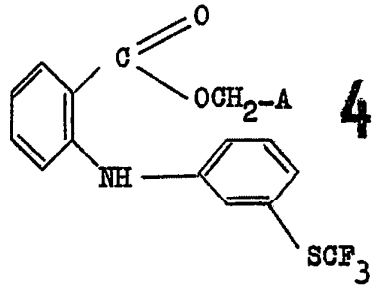
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO
AMINO-2 BENZOICO.

=====

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

=====

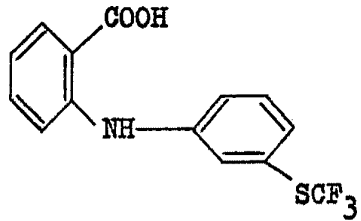
El presente invento tiene por objeto un proce-
dimiento de preparación de nuevos ésteres de un ácido
antranílico de fórmula general (I):



415404(I)

5. en la cual A representa o bien un átomo de hidrógeno o bien un resto alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, pudiendo contener este resto alquilo uno o varios grupos hidroxilo, así como sales de adición que forman los compuestos (I) con los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

10. Según el invento, se preparan los compuestos (I) por un procedimiento que permite sustituir un resto $\text{CH}_2\text{---A}$ por el átomo de hidrógeno de la función ácida del ácido (trifluormetiltio-3'anilino)-2 benzóico (II)



(II)

15. Así, según el invento, se pueden preparar los compuestos (I) esterificando el ácido (trifluormetiltio-3'anilino)-2 benzóico de fórmula (II) por medio de un alcohol de fórmula (III)



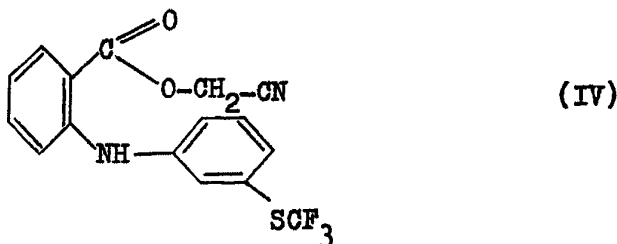
20. Se efectúa la reacción con preferencia en el seno de un gran exceso de alcohol (III) a la temperatura de reflujo de este último y en presencia de un agente de condensación ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, siendo



la duración del calentamiento de una centena de horas.

Según el invento, pueden prepararse igualmente los compuestos (I) por transesterificación del (trifluormetiltio-3' anilino)-2 benzoato de cianometilo de fórmula (IV)

5.



en un éter de fórmula general (I), efectuando la reacción en el seno de un exceso considerable de alcohol (III). Esta última reacción se efectúa con preferencia a la temperatura de 100° y calentando durante una o varias horas.

10.

El éster nitrilo (IV) se prepara a partir del ácido (II) por acción, sobre la sal potásica de este último, del cloro-acetonitrilo.

15.

Los ejemplos citados anteriormente ilustran el presente invento sin presentar carácter limitativo en cuanto a su proyección general.

EJEMPLO 1

(Trifluormetiltio-3' anilino)-2 benzoato de etilo (compuesto Ia)

20.

En un matríz de 500 ml de dos conductos, provisto de un agitador mecánico y de un refrigerante a reflujo, se introduce una solución de 10 g (32 moles) de ácido (trifluormetiltio-3' anilino)-2 benzóico en 200 ml de alcohol absoluto y se añade, con precaución, 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se lleva la solución a la temperatura de reflujo durante cien horas, se evapora la mitad del alcohol al baño maría bajo vacío y se vierte el residuo en un litro de agua helada.

25.

Se extrae tres veces sucesivamente por medio de 250 ml de éter,



se reúnen los extractos eterados, se lavan con una solución de sosa de 0,5 N y después con agua hasta neutralizarlos. Se secan con sulfato de sodio, se filtran, se elimina el éter del filtrado al baño maría bajo vacío y se rectifica el residuo.

5.

Se recogen así 9,2 g (rendimiento - 85 %) de (trifluormetiltio-3' anilino)-2 benzoato de etilo, en forma de un líquido incoloro viscoso que pasa a 166^o/1 mm.

10.

Análisis	$C_{16}H_{14}F_3NO_2S$	(341)	
Calculado %:	C 56,30	H 4,13	N 4,10
Encontrado %:	56,28	4,00	4,35
	56,23	3,81	4,15.

EJEMPLO 2

(Trifluormetiltio-3" anilino)-2' benzoato de dihidroxi-2,3 propilo (compuesto Ib)

15.

En un matríz de 250 ml con dos conductos, provisto de un agitador mecánico y un refrigerante, se introducen 25 g (75 moles) de (trifluormetiltio-3' anilino)-2 benzoato de cianometilo, 65 g (0,5 mol) de dimetil-2,2 hidroximetil-4 dioxolano-1,3 y 1,25 g de carbonato de potasio. Se calienta la mezcla reaccional durante una hora a 100^o. Se enfría, se vierte en un litro de agua y se extrae tres veces sucesivamente por medio de 500 ml de éter. Se reúnen los extractos eterados, se lavan con una solución al 10 % de cloruro de sodio, se secan en sulfato de sodio, se filtran y se evapora el disolvente del filtrado al baño maría bajo vacío.

20.

25.

Se añade al residuo oleoso 250 ml de una solución de ácido acético al 75 % y se calienta durante una hora a 100^o con agitación. Se deja enfriar, se vierte la mezcla reaccional sobre 2,5 litros de agua helada, se agrega sosa N hasta un valor pH 7 (aproximadamente 95 ml), se extrae la goma

30.

415404

- 5 -



precipitada tres veces sucesivamente por medio de 500 ml de éter, se unen los extractos eterados, se lavan con agua, se secan en sulfato de sodio, se filtra y se evapora el disolvente del filtrado al baño maría bajo vacío.

5. Se cromatografía el residuo resinoso disuelto en una mezcla por partes iguales de acetato de etilo, acetona y cloroformo, en una columna de 700 g de Silicagil H y se eluye por medio de la misma mezcla.

10. Se recuperan las diferentes fracciones con ayuda de un colector automático; por fracciones de 15 ml. Se recogen todas las fracciones que contienen el compuesto, se evapora el disolvente y se cristaliza el residuo resinoso triturándolo en éter de petróleo a 35-70°.

15. Se recogen finalmente 15,6 g (rendimiento - 55 %) de (trifluormetiltio-3ⁿ anilino)-2^o benzoato de dihidroxi-2,3 propilo, en forma de un compuesto cristalizado blanco. P.F. = 55°.

Análisis $C_{17}H_{16}F_3NO_4S$ (387)

Calculado %: C 52,73 H 4,16

20. Encontrado %: 52,73 3,95
52,87 4,20

25. Los compuestos (I) poseen interesantes propiedades farmacológicas que los hacen valiosos para la terapéutica. Se hallan en particular dotados de propiedades anti-inflamatorias y analgésicas superiores a las de los ácidos N-(m-trifluorometilfenil)antranílico y H-(m-trifluormetiltiofenil)antranílico.

- Su toxicidad es más débil que la de estos ácidos y son mejor tolerados que estos últimos por la mucosa gástrica.

30. A título de ejemplo, el compuesto Ib, cuya forma de preparación constituye el objeto del ejemplo 2 anterior, es,



a dosis equimolar, 1,3 veces más antiinflamatorio que el ácido N-(m-trifluormetiltiofenil)antranílico y 1,2 veces más activo que el ácido N-(n-trifluormetiltiofenil)antranílico frente al edema plantar provocado en la rata por la carragenina (G.A.

5. Winter, Non Steroidal anti-inflammatory Drugs, International Congress Series 61, Excerpta Medical Foundation 1965, p.190-202).

Una superioridad del mismo orden de amplitud aparece en favor del compuesto Ib cuando se le compara a estos dos ácidos por medio de la prueba del eritema a los rayos ultravioletas (S.S. Adams, J. Pharm. Pharmacol, 1960, 12, p. 251).

10.

Su DL 50 en el ratón (vía oral) es igual a 1750 mg/kg, en tanto que los de los ácidos N-(m-trifluormetilfenil)antranílico y N-(m-trifluormetiltiofenil)antranílico son respectivamente iguales a 660 y 530 mg/kg.

15.

Por último, el compuesto Ib no provoca, en la rata, ninguna ulceración gástrica a la dosis de 2000 mg/kg, en tanto que la DE 50 (dosis eficaz 50 por ciento) ulcerógena del ácido N-(m-trifluormetilfenil)antranílico es igual a 500 mg/kg y la del ácido N-(m-trifluormetiltiofenil)antranílico igual a 1700 mg/kg.

20.

Los compuestos (I) se utilizan en el tratamiento de diversos síndromes inflamatorios y reumatológicos.

25.

Los compuestos (I) pueden por tanto utilizarse como principios activos, en asociación con cualesquiera excipientes apropiados a su administración por vía oral o rectal en composiciones farmacéuticas que pueden igualmente contener otras sustancias medicamentosas con las cuales los compuestos (I) son farmacéutica y terapéuticamente compatibles.

30.

Para la administración por vía oral, se utilizan todas las formas farmacéuticas apropiadas a esta vía, es decir, los comprimidos, gélulas, sellos, etc., pudiendo variar la

415404-7-

30

MAY



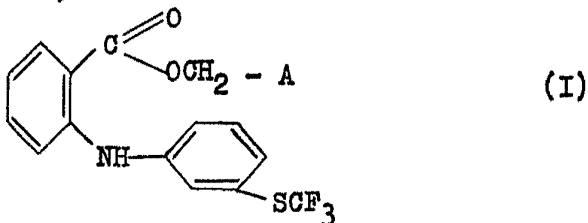
toma por unidad de compuesto (I) entre 100 y 500 mg y estando comprendida la dosis cotidiana entre 100 y 2.000 mg.

Para la administración por vía rectal, se utilizan supositorios que contienen de 100 a 500 mg de compuesto (I) y se administran al paciente a razón de uno a tres cada 24 horas.

NOTA

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 72 19265 de 30 de mayo de 1.972, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO AMINO-2 BENZOICO; caracterizándose por lo siguiente:

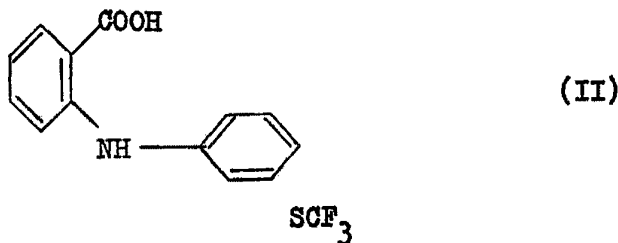
1.- Procedimiento para preparar derivados del ácido amino-2 benzóico, de fórmula



en la cual A representa o bien un átomo de hidrógeno o bien un resto alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, pudiendo contener este resto alquilo uno o varios grupos hidroxilos, así como sales de adición que forman los compuestos (I) con los ácidos minerales u orgánicos



farmaceuticamente aceptables; caracterizado porque se sustituye un resto $-\text{CH}_2\text{A}$ con el átomo de hidrógeno de la función ácida del ácido (trifluormetiltio-3' anilino)-2 benzóico (II)



5. y si se desea se transforma el éster obtenido en una sal de adición de un ácido orgánico o mineral.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se esterifica el ácido (trifluormetiltio-3' anilino)-2 benzóico (II) por medio de un alcohol de fórmula (III)

10.

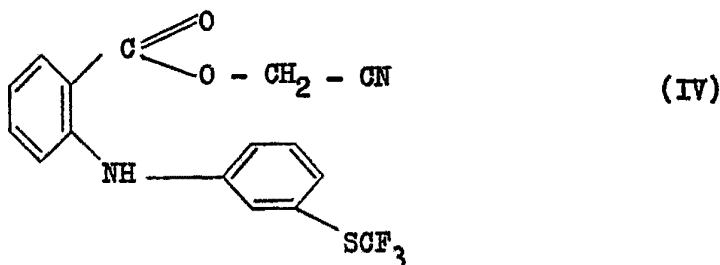


3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se efectúa la reacción con preferencia en el seno de un fuerte exceso del alcohol (III) a la temperatura de reflujo de este último y en presencia de un agente de condensación ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, siendo la duración del calentamiento de cien horas.

15.

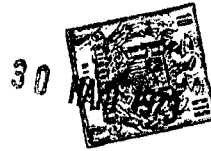
4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transesterifica el (trifluormetiltio-3' anilino)-2 benzoato de cianometilo de fórmula (IV)

20.



MM

415404 - 9 -



en un éster de fórmula general (I).

5. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la reacción se efectúa en el seno de un exceso considerable de alcohol (III), con preferencia a la temperatura de 100° y calentándolo durante una a varias horas.

6.- Procedimiento para preparar derivados del ácido amino-2 benzóico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

30 MAYO 1973

Madrid,

SYNTHELABO.

J. GOMEZ ACEBO Y MUEY

A. p. Firmado: L. Costa Fernández