



79 1200

425974

P.- 57.319  
1590 E

F.C. 23-1-76

C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

Sociedad Anónima francesa

con domicilio en 35, Boulevard des Invalides, París - 7<sup>e</sup>,  
Francia.

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES ANTRANI  
LICOS"

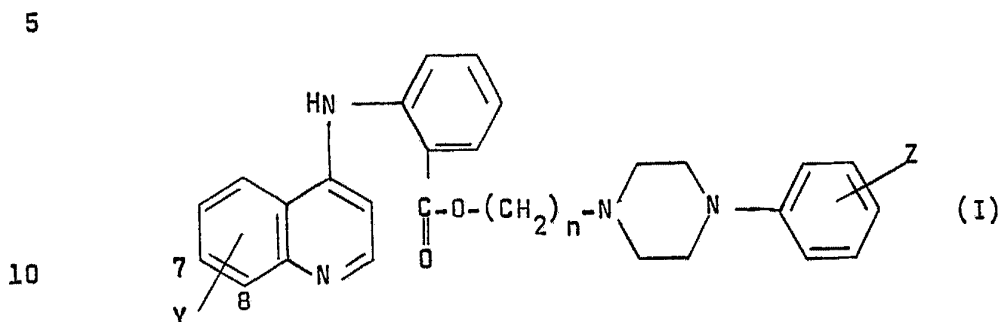
(Clase Internacional C07d)

425974

-9 MAR 1974



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos ésteres antranílicos de fórmula I:



15 en la que n representa un número entero que puede variar de cero a cinco, Y que se encuentra en posición 7 u 8, representa un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, trifluorometiltio o trifluoro

20 metoxi, y Z que se encuentra en una posición cualquiera sobre el fenilo, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo

25 alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que para  $n = 2$  e  $Y = Cl$  en posición 7, Z es diferente de H,

425974



así como sales de adición de estos compuestos con ácidos.

5 En la fórmula I, el sustituyente Y está situado preferiblemente en posición 8, Y representa preferiblemente un grupo trifluorometilo, Z representa preferiblemente un átomo de halógeno, particularmente un átomo de cloro, n es particularmente igual a 2 ó a 3, y preferiblemente igual a 2.

10 El procedimiento de la invención se refiere en particular a los compuestos de fórmula I, así como a sus sales de adición, que se describen más adelante en los ejemplos 1 y 2.

15 Los compuestos de fórmula I, así como sus sales de adición, poseen propiedades farmacológicas interesantes. Particularmente, presentan una actividad analgésica. Presentan también actividad anti-inflamatoria.

20 Son utilizables en terapéutica, por ejemplo en el tratamiento de los dolores musculares, articulares o nerviosos, dolores dentarios y jaquecas, así como de las enfermedades inflamatorias, particularmente las afecciones reumáticas, lumbagos, del zóster, y también como tratamiento complementario en los estados infecciosos y febriles.

25 Los productos de fórmula I, y sus

425974

59



sales de adición terapéuticamente aceptables, pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen estos productos como principio activo.

5 Las sales de adición terapéuticamente aceptables son, por ejemplo, las formadas con ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico, o las formadas con ácidos orgánicos, tales como los ácidos acético, benzoico, maleico, fumárico, metanosulfónico o para-  
10 toluensulfónico.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral, oral, o rectal, o por vía local en aplicación tópica sobre la piel  
15 o las mucosas.

Con este fin, pueden presentarse en forma de soluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, cápsulas, sellos, disoluciones o emul-  
siones bebibles, supositorios, pomadas, cremas o  
20 polvos tópicos. Estas formas farmacéuticas se preparan según los procedimientos usuales.

La posología varía, particularmente en función de la vía de administración y el efecto terapéutico deseado. En los adultos, por ejemplo,  
25 puede variar entre 200 mg y 1,5 g. de principio ac-

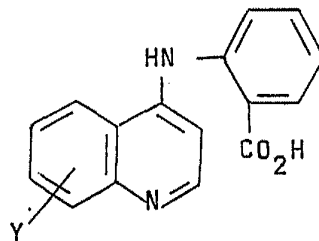
425974



tivo por día.

El procedimiento de la invención está caracterizado porque se somete, según los métodos usuales, un derivado funcional del ácido de fórmula II

5

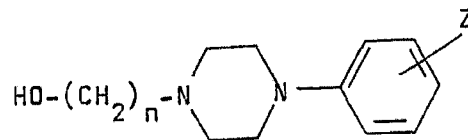


(II)

10

en la que Y está definido como anteriormente, a la acción de un alcohol de fórmula III:

15



(III)

20

en la que Z y n están definidos como anteriormente, se aísla el producto de fórmula I deseado y se som

25

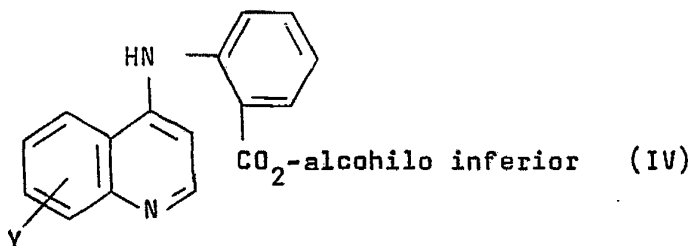
425974



te este último, en caso deseado, a la acción de un ácido, para obtener la sal de adición correspondiente.

5 Los ésteres de fórmula I se preparan preferiblemente por transesterificación. Este procedimiento está caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV

10



15

con un alcohol de fórmula III en presencia de un agente básico.

20 El agente básico es, preferiblemente, un metal alcalino, o un hidruro de metal alcalino, tal como el hidruro de sodio.

Los compuestos de las fórmulas III y IV se describen en la bibliografía, y pueden obtenerse según los métodos descritos en la misma.

25

425974

- 9 1953



Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla:

5 Ejemplo 1: N-(8-trifluorometil-4-quinoleil)antranilato de beta-4-(p-clorofenil)-1-piperazinil/etilo.

10 Se mezclan 6 g de 4-p-clorofenil-piperaziniletanol anhidro, 6,92 g de éster metílico de ácido N-(8-trifluorometil-4-quinoleil)antranílico, y 50 cm<sup>3</sup> de tolueno, y se añaden 150 mg de una suspensión de 50% de hidruro de sodio en aceite mineral. Se lleva a reflujo y se mantiene durante quince horas. Después de enfriamiento se  
15 añaden 50 cm<sup>3</sup> de acetona y se separa el precipitado formado por filtración y se recristaliza en acetato de etilo.

20 Se obtienen 6,5 g de N-(8-trifluorometil-4-quinoleil)antranilato de beta-4-(p-clorofenil)-1-piperazinil/etilo; p. de f. 183°C.

Ejemplo 2: Diclorhidrato de N-(8-trifluorometil-4-quinoleil)antranilato de beta-4-(p-clorofenil)-1-piperazinil/etilo.

25 Una solución de ácido clorhídrico

425974



en metanol se añade a una suspensión del compuesto del ejemplo 1 en metanol. Por adición de éter isopropílico a la solución así obtenida precipita el diclorhidrato. P. de f. 200°C.

5

Ejemplo 3: Preparación de comprimidos

Se prepararon comprimidos según la fórmula siguiente:

10      Compuesto del ejemplo 1 ..... 50 mg  
Excipiente, c. s. para 1  
comprimido terminado hasta .....350 mg  
(Detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón,  
estearato de magnesio)

15

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 11 de Mayo de 1973, bajo el Nº 73-17069, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

425974



5

- REIVINDICACIONES -

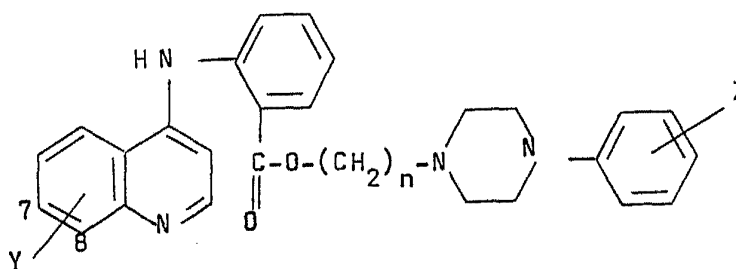
10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un procedimiento de preparación de ésteres antranílicos de fórmula I

20



25

3.5.74

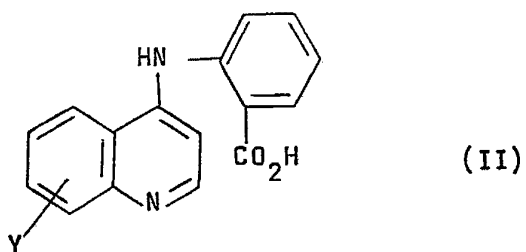
425974

-9 MC



5 en la que n representa un número entero que puede  
variar de cero a cinco, Y que se encuentra en po-  
sición 7 u 8, representa un átomo de halógeno, un  
grupo trifluorometilo, trifluorometiltio o trifluo-  
rometoxi, y Z que se encuentra en cualquier posi-  
ción sobre el fenilo, representa un átomo de hidró-  
geno, un átomo de halógeno, un grupo alcohol que  
tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcoxi  
que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose  
10 que para n = 2, Y = Cl en posición 7, Z es diferen-  
te de H; así como de las sales de adición de estos  
compuestos con ácidos, caracterizado porque se ha-  
ce reaccionar un derivado funcional del ácido de  
la fórmula II

15



25

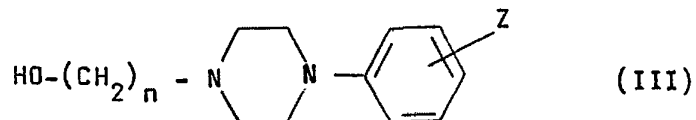
en la que Y está definido como anteriormente, con  
un alcohol de fórmula III:

30

425974



5



10

en la que n y Z están definidos como anteriormente, se aísla el producto de fórmula I deseado, y someter este último, si se desea, a la acción de un ácido para obtener la sal de adición correspondiente.

15

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque Y representa un grupo trifluorometilo.

20

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª o la reivindicación 2ª, caracterizado porque la reacción del derivado funcional del ácido de fórmula II con el alcohol de fórmula III tiene lugar en presencia de un agente básico.

25

4ª.- Un procedimiento de preparación de ésteres antranílicos.

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

3.5.74

425974



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

5

Madrid, 9 MAYO 1974

P.A.

10

Adolfo de Irujo  
Por medio de *Arka*

15

20

25

*M*

3.5.74

EAS.-