



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 450633	10 A3
21	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INTRODUCCION

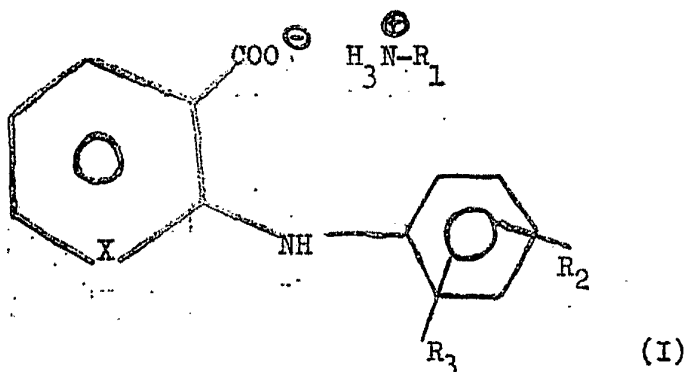
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K
54 TITULO DE LA INVENCIÓN METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE SALES DE AMONIO DEL ACIDO ANILIN N-SUBSTITUIDO.	
56 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Nº 238.734 28 Octubre 1971 ARGENTINA	
71 SOLICITANTE (S) ROEMMERS, S.A.I.C.F.A	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE BUENOS AIRES (Argentina) Avd. Corrientes, 316	
72 INVENTOR (ES)	
73 TITULAR (ES)	
74 REPRESENTANTE AGENTE: F^{co} JAVIER PLAZA	

BOLETA
Nº 450633
22 ABR. 1977
SECRETARIA DE INDUSTRIA

La presente invención se refiere a un método para la preparación de derivados de sales - de amonio del ácido anilina N-substituido que presentan la característica de ser solubles y de notable actividad antiinflamatoria, que responden a la fórmula general:

5.-

10.-



donde:

15.-

X representa = CH- y -N=;

R₁ significa un radical alifático que contiene por lo menos un grupo seleccionado entre alcohólico, - ácido y básico;

R₂ y R₃ representan H, CH₃, CF₃, Cl, Br, F, CN, SO₂NH₂.

20.-

Dentro de esta serie de compuestos, se encuentran los derivados de los ácidos niflúminico y flufenámico que resultan secundariamente irritantes con los consiguientes inconvenientes para el paciente.

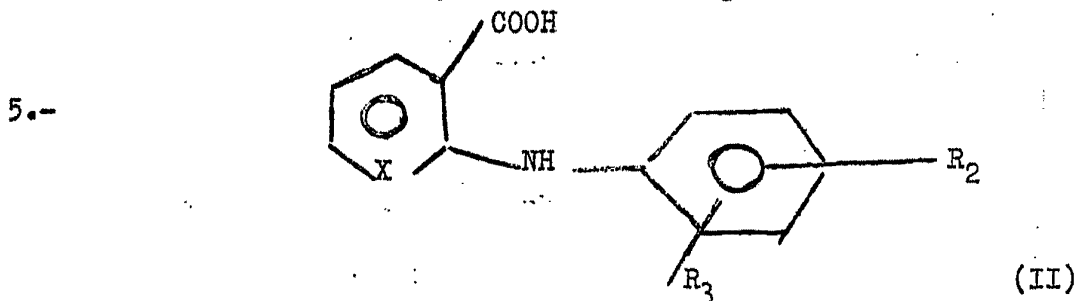
25.-

Por esa razón, mediante el método que seguidamente se describe se han sintetizado una serie de compuestos - que asocian a la acción antiinflamatoria específica una acción irritante considerablemente atenuada, lo cual implica una ventaja extraordinaria sobre los - productos actualmente conocidos.

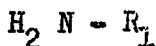
30.-

Entre los procedimientos de salificación,

se estimó como el más ventajoso el que resulta de -
hacer reaccionar los derivados anilínicos correspon-
dientes de los ácidos de fórmula general:

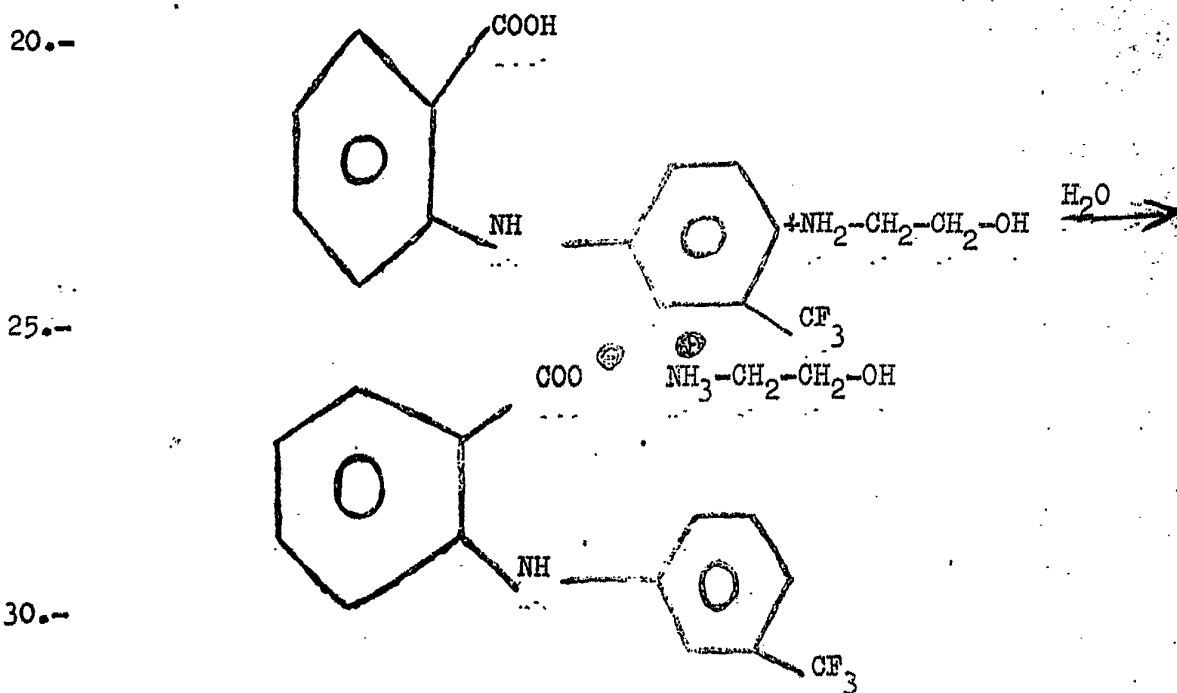


10.- con los compuestos básicos respectivos de fórmula general



15.- donde los sustituyentes X, R₁, R₂ y R₃ tienen los -
significados indicados precedentemente, en una va-
riedad de solventes que varia desde hasta solventes
polares y no polares.

En el siguiente esquema se demuestra como
transcurre la reacción para el caso de un derivado -
del ácido antranílico y empleando como compuesto bá-
sico una amina con un radical alcohólico alifático:



Los siguientes ejemplos ilustran la patente sin que ellos impliquen una limitación al alcance de la misma.

EJEMPLO 1:

5.-

A una solución acuosa de 156 ml. de lisinato de amonio (correspondiente a una concentración de 18,2 gr. de lisina base) se adicionan 54,8 gr. de ácido niflúmico.

se agrega benceno y se elimina el agua.

10.-

Cristaliza así el Niflumate de lisina

Rto.: 90 %

PF : 182 - 184°C.

La valoración espectrofotométrica determinó un 65,5% de ácido niflúmico que representa una pureza de 99%.

15.-

La lisina se valoró por su poder rotatorio y su pureza fué del 99%.

EJEMPLO 2 :

20.-

Se disuelven 20 gr. de ácido flufenámico en 80 ml. de isopropanol en caliente. A continuación se agregan 50 gr. de lisinato de amonio al 36,4%. Se evapora a sequedad y se resuspende en isopropanol. Filtra y seca el flufenamate de lisina.

Rto.: 80%

25.-

PF : 140° - 143°C

EJEMPLO 3:

30.-

Se suspenden 28 gr. de ácido niflúmico en 100 ml. de agua. Se agregan 6,5 ml. de etanolamina, disolviéndose el ácido niflúmico. Al cabo de 20 minutos precipita el niflumate de etanolamina. Se filtra

y se seca.

Rto: 75%

PF : 124°C.

EJEMPLO 4 :

5.- Se suspenden en 100 ml. de agua, 26,3 gr. de ácido 2 (2'-metil-3'-cloro anilino) nicotínico, adicionándose luego, gota a gota, 31 ml. de una solución de lisina base al 48%. La solución, luego es liofilizada.

10.- PF - 205°C (con descomposición).

ENSAYO FARMACOLÓGICO

Los ensayos farmacológicos fueron satisfactorios y un ejemplo de ello es el caso del niflumato de lisina y su acción en la pata de rata con - adema provocado por carragenina.

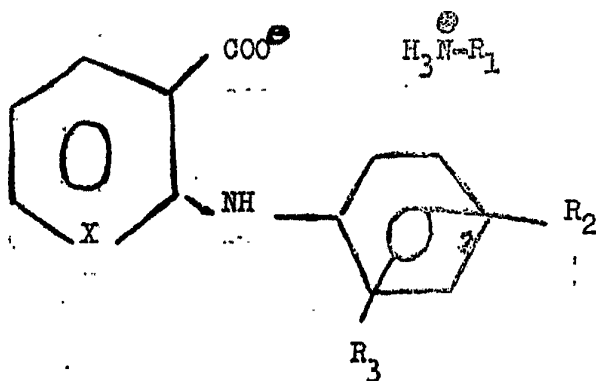
15.- Tomando el ácido niflúmico, éste dió un porcentaje de inhibición de 51,47 a las 3 horas. En cambio, el valor del niflumato de lisina fué de 65,58.

N O T A

20.- En resumen la presente solicitud recabará sobre las siguientes reivindicaciones:

1a.- Método para la preparación de derivados de sales de amonio del ácido anilín N-sustituido, caracterizado por comprender la fórmula general:

25.-

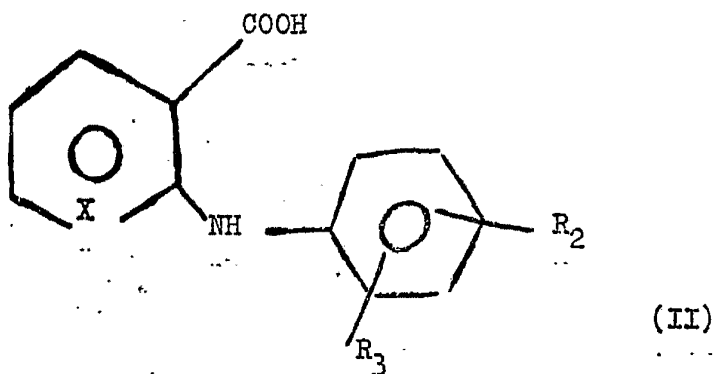


(I)

30.-

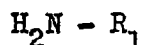
5.- en la cual X es seleccionado entre =CH- y -N=; R₁ -
representa un radical alifático que contiene por lo
menos un grupo seleccionado entre alcohólico, ácido
y básico; R₂ y R₃ representan un integrante del -
grupo formado por H, CH₃, CF₃, Cl, Br, F, CN, y SO₂NH₂
comprendiendo el tratamiento de un ácido de fórmula -
general.

10.-



15.-

en la cual X, R₂, R₃ tienen el mismo significado que
el anterior, comprendiendo un compuesto de fórmula



y donde R₁ está definido precedentemente, en un medio
seleccionado entre polar y no polar.

20.-

2ª.- Método para la preparación de deriva-
dos de sales de amonio del ácido anilín N-sustituido
según la reivindicación primera, caracterizado por -
realizarse la destilación azeotrópica de agua y/o la
liofilización de la mezcla de reacción.

25.-

3ª.- Método para la preparación de deriva-
dos de sales de amonio del ácido anilín N-sustituido
según la reivindicación primera, caracterizado por la
aplicación de un solvente seleccionado entre agua, -
alcohol alifático, dimetilsulfóxido y benceno dime-
tilformamida.

30.-

4ª.- Método para la preparación de derivados de sales de amonio del ácido anilín N-sustituido según la reivindicación primera, caracterizado por la obtención de un derivado del ácido antranílico, cuando X es = CH-.

5ª.- Método para la preparación de derivados de sales de amonio del ácido anilín N-sustituido según la reivindicación primera, caracterizado por la obtención de un derivado del ácido nicotínico, cuando X es = N-.

6ª.- MÉTODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE SALES DE AMONIO DEL ACIDO ANILIN N-SUBSTITUIDO.

Según se describe en la presente memoria - que consta de 6 hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

12 AGO. 1976

Francisco Javier Plaza
P. P.

