



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 465.267	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	20-12-77	

5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTER DEL ACIDO N-(3-TRIFLUORMETILFENIL) ANTRANILICO.

71 SOLICITANTE (S)
HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1-chome, 3-14, Tatekawacho, Katsuyamashi, Fukui - JAPON

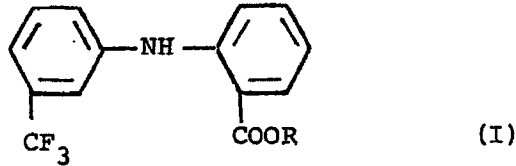
72 INVENTOR (ES)
Hideo Kato, de nacionalidad japonesa

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D, BERNARDO UNGRIA GOIBURU

REF: H-223-Sp.

1 Esta invención se refiere a un éster del ácido N-(3-trifluormetilfenil)antranílico representado por la fórmula (I):



donde R es un grupo alquilo de 4 a 8 átomos de carbono.

10 Los compuestos representados por la fórmula I son eficaces como agentes anti-inflamatorios, especialmente en aplicación externa como unguentos, debido a su excelente capacidad de absorción por la piel.

15 La patente francesa M2948 describe los correspondientes ésteres metílico y etílico. Sin embargo, estos ésteres no son satisfactorios ya que su toxicidad es relativamente alta. Además, la patente estadounidense 3.144.387 describe el ácido N-(3-trifluormetilfenil)antranílico propiamente dicho como agente anti-inflamatorio cuando se administra por vía oral.

20 Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar ésteres específicos del ácido N-(3-trifluormetilfenil)antranílico menos tóxicos, especialmente adecuados para administración externa.

25 Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden prepararse por métodos convencionales. Por razones de brevedad, hacemos referencia específicamente al compuesto representado por la fórmula (I) donde R es un grupo butilo.

30 (i) Siguiendo un método convencional de esterificación de ácidos, se hace reaccionar n-butanol con ácido N-(3-trifluormetilfenil)antranílico, o con un anhídrido o haluro del mismo o se hace reaccionar un haluro de n-butilo con una sal

1 de un metal alcalino (v.g. una sal sódica o potásica) del
ácido, preparándose así el compuesto representado por la
fórmula (I).

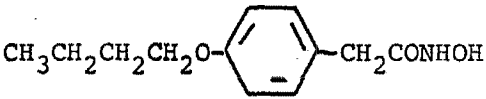
5 La esterificación puede tener lugar a temperatura nor-
mal (alrededor de 25°C) o calentando a unos 80-150°C en un
disolvente, en presencia de un agente deshidratante o de un
agente eliminador del ácido. Puede emplearse cualquier disol-
vente siempre que no impida la esterificación. Son ejemplos
10 típicos de estos disolventes el n-butanol, benceno, tolueno,
xileno, dimetilformamida, piridina, etc. Son ejemplos adecua-
dos de agentes deshidratantes empleados preferiblemente en
la esterificación el ácido sulfúrico concentrado, oxiclorigo
de fósforo, ácido p-toluensulfónico, etc. Son ejemplos prefe-
ridos de agentes aceptores de ácidos las aminas terciarias,
15 el carbonato potásico anhidro, el carbonato sódico anhidro,
la piridina, etc.

(ii) El compuesto representado por la fórmula (I) puede
prepararse por reacción de m-trifluormetilánilina y un o-ha-
logenobenzoato de n-butilo en presencia de un catalizador de
20 cobre, donde el halógeno es Cl, Br, I o F.

La reacción transcurre calentando a unos 100-200°C sin
ningún disolvente o en un disolvente en presencia de un cata-
lizador de cobre (v.g. cobre en polvo, óxido cúprico, etc.).
Para eliminar el ácido halohídrico liberado durante la reac-
25 ción, se emplea un agente aceptor de ácido (carbonato potási-
co, etc). Son ejemplos adecuados de disolventes la dimetil-
formamida, el dimetilsulfóxido, etc.

Los compuestos representados por la fórmula (I) son
agentes anti-inflamatorios no esteroideos que presentan exce-
30 lente actividad anti-inflamatoria. Es especialmente notable

1 en el caso de estos agentes anti-inflamatorios su toxicidad
mucho menor al mismo tiempo que mantienen una actividad anti-
inflamatoria comparable a la del agente anti-inflamatorio
convencional que se encuentra en el mercado. Por ejemplo,
5 las pruebas comparativas han permitido establecer que los
compuestos de esta invención presentan un intenso efecto pre-
ventivo del edema, al cabo de 2 a 3 horas después de la admi-
nistración externa, aproximadamente igual a 1,5 veces el efec-
to ejercido por el Bufexamac (nombre genérico, fabricado por
10 Nippon Lederly Co., Ltd.), representado por la fórmula:



Bufexamac

15 cuyos detalles están descritos en la patente belga 661.226.

Los compuestos de esta invención pueden ser administra-
dos por vía oral o parenteral. La administración parenteral
de los compuestos es especialmente ventajosa y preferida.

20 De nuevo, el efecto más ventajoso y sorprendente es la
notable reducción de la toxicidad. Solamente por transforma-
ción del éster metílico o etílico en un éster alquílico supe-
rior, la DL₅₀ de los compuestos de esta invención se reduce
aproximadamente a la mitad en comparación con el correspondien-
te éster metílico o etílico. Empleando ratones macho del tipo
25 ddY, se estudió la toxicidad aguda (DL₅₀) después de adminis-
tración oral de los ésteres metílico, etílico y butílico,
respectivamente. Los resultados se encuentran en la siguien-
te tabla.

30

1

TABLA I

<u>Compuesto</u>	<u>DL₅₀ (límite de confianza 95 %)</u> <u>mg/kg</u>
I	1625 (1448-1823)
II	1825 (1587-2100)
Compuesto de la invención	3100 (2262-4249)

5

Compuestos de ensayo:

I: N-(3-trifluorometilfenil)antranilato de metilo

II: N-(3-trifluorometilfenil)antranilato de etilo.

10

Compuesto de la invención: N-(3-trifluorometilfenil)antranilato de n-butilo.

Como se deduce claramente de los datos mostrados en la tabla anterior, la DL₅₀ del compuesto de esta invención es alrededor del doble de la DL₅₀ del éster metílico o del éster etílico.

15

A continuación se estudió el efecto preventivo del edema inducido por carragenina utilizando un unguento conteniendo 5 % del componente activo.

Experimento

20

Empleando 10 ratas hembra de la variedad Wistar en un grupo, se aplicaron los compuestos de ensayo (una vez: 50 mg/rata) sobre la planta de las patas traseras a intervalos de 30 minutos, antes de la inyección de la carragenina. Después se administró carragenina subcutáneamente (carragenina al 1 %: 0,1 ml/rata) en la superficie a la que se había aplicado el unguento, se midió el volumen transcurridas 5 horas, durante las cuales se administró una cantidad definida (50 mg/rata) de los compuestos ensayados a intervalos de 1 hora a lo largo de 4 horas después de la medida del volumen de la pata. Así se estudió el efecto preventivo del edema en contraste con un compuesto conocido. En la Tabla II dada

30

1 a continuación, se indica el porcentaje de hinchazón (aumen-
 to de volumen) y las cifras entre paréntesis indican el grado
 de prevención del edema que se calcula frente al control.
 En el control se administró carragenina solamente.

5 TABLA II

Resultados:

<u>Compuesto</u>	<u>Tiempo (horas)</u>				
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Ninguno (control)	37,1 %	74,4 %	83,9 %	83,3 %	80,8 %
Acido N-(3-trifluorme- tilfenil)antranílico	28,4 %	61,8 %	62,3 %	61,4 %	61,2 %
(Grado de prevención)	(23,5 %)	(16,9 %)	(25,8 %)	(26,3 %)	(24,2 %)
Compuesto de la inven- ción*	23,5 %	47,3 %	54,8 %	55,5 %	50,0 %
(Grado de prevención)	(36,7 %)	(36,4 %)	(34,7 %)	(33,4 %)	(38,1 %)

15 *N-(3-trifluorometilfenil)antranilato de n-butilo.

Como puede observarse claramente en los resultados mos-
 20 trados en la Tabla II anterior, el compuesto de esta inven-
 ción presenta un efecto preventivo del edema mayor que el
 compuesto conocido. Se cree que esto es debido a que el com-
 puesto de esta invención es absorbido por la piel mejor que
 el ácido conocido. Además, el compuesto de esta invención
 (N-3-(trifluorometilfenil)antranilato de n-butilo) y el Bufe-
 xamac identificado anteriormente, que se encuentra en el mer-
 25 cado, se compararon en forma de ungüento en cuanto a sus efec-
 tos preventivos del edema.

Experimento:

Empleando 8 ratas macho de la variedad Wistar, con un
 peso de 120-140 g, como un grupo, se aplicó 50 mg de cada
 uno de los ungüentos ensayados sobre la planta de las patas
 30 traseras, 3, 2 y 1 horas antes de un agente que induce la

1 inflamación, después de haber medido el volumen de la pata
 en uno de los lados. Se administra subcutáneamente carrage-
 5 nina al 1 % (0,1 ml) como agente inductor de la inflamación.
 Después de eso, se mide el volumen de la pata cada hora has-
 ta que han transcurrido 5 horas. Se mide el grado de edema
 a partir del volumen antes de la administración del agente
 inductor de la inflamación.

TABLA III

Resultados:

10	Tiempo(horas)					
		1	2	3	4	5
	<u>Compuesto</u>					
	Control	48 %	98 %	95 %	91 %	88 %
	Base para unguento	43 %	85 %	89 %	84 %	78 %
15	Compuesto de la in- vención*	43 %	63 %***	68 %**	69 %	68 %
	(Grado de prevención)	(10,4 %)	(30,0 %)	(28,4 %)	(24,2 %)	(22,7 %)
	Bufexamac	43 %	73 %	76 %	76 %	72 %
	(Grado de prevención)	(10,4 %)	(18,9 %)	(18,9 %)	(16,5 %)	(17,2 %)

* N-(3-trifluormetilfenil)antranilato de n-butilo

20 ** p < 0,05

*** p < 0,02

Esta invención será explicada con más detalle mediante los ejemplos dados a continuación.

EJEMPLO 1

25 N-(3-Trifluormetilfenil)antranilato de n-butilo

Se disuelven 3,2 g de la sal potásica del ácido N-(3-
 trifluormetilfenil)antranílico en dimetilformamida anhidra.
 A la solución se añaden 5,0 g de bromuro de n-butilo. La
 mezcla se calienta a 100-120°C durante 5 horas con agita-
 30 ción. El bromuro potásico precipitado se separa por filtra-

1 ción. El filtrado se concentra y el residuo obtenido se destila para obtener 3,1 g de un líquido amarillo pálido con un punto de ebullición de 190-192°C (5 mm Hg).

Espectro infrarrojo (cm^{-1}): 3300 (NH), 1685 (-COO-).

5 Espectro de masas (m/e): 337 (M^+), 281, 263 (pico base).

EJEMPLO 2

Se agita a reflujo durante 24 horas una mezcla de 3,0 g de ácido N-(3-trifluorometilfenil)antranílico, 23 ml de n-butanol y 0,3 ml de ácido sulfúrico concentrado. El exceso de n-butanol se separa por destilación a presión reducida. Se agrega agua al residuo que se alcaliniza por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico. La solución alcalina se extrae con n-hexano. La capa n-hexánica se lava con agua y se seca. El disolvente se separa por destilación. De nuevo se agrega n-hexano al residuo resultante, seguido de tratamiento con carbón activo. El residuo obtenido destilando el disolvente se destila para obtener 3,3 g de un líquido amarillo pálido con un punto de ebullición de 169-170°C (1 mm Hg).

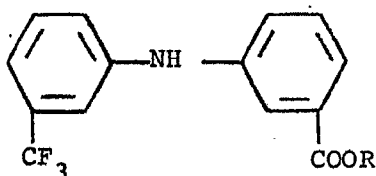
15 Los resultados analíticos del producto son idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Se calienta a 140-160°C una mezcla de 21,25 g de m-aminobenzotrifluoruro, 5,0 g de o-yodobenzoato de n-butilo, 3,0 g de carbonato potásico anhidro y 0,2 g de óxido cúprico y se agita durante 6 horas. Una vez completada la reacción, se filtra la mezcla. La sustancia filtrada se lava con éter. Se agrega agua al filtrado, la capa acuosa se extrae con éter y la capa etérea se lava con agua y se seca. Después de evaporar el disolvente, se destila el residuo para obtener 1,73 g de un líquido amarillo pálido que presenta un punto de ebulli-

1 ción de 169-170°C (1 mm Hg). Los valores analíticos del pro-
ductos son idénticos a los obtenidos en los Ejemplos 1 y 2.

De forma similar se obtienen los siguientes compuestos:



10

<u>Ejemplo</u>	<u>R</u>	<u>Punto de ebullición y punto de fusión, masa (m/e)</u>
4	Isobutilo	p.e. 152-154°C (1,5 mm Hg) 337 (M ⁺), 281, 263
5	Sec-butilo	p.e. 147-148°C (1 mm Hg) 337 (M ⁺), 281, 263
6	t-Butilo	p.f. 60-61°C 337 (M ⁺), 281, 263
15	7 n-Pentilo	p.e. 170-171°C (1 mm Hg) 351 (M ⁺), 281, 263
8	Isopentilo	p.e. 168-169°C (2 mm Hg) 351 (M ⁺), 281, 263
9	t-Pentilo	p.e. 162-164°C (1 mm Hg) 351 (M ⁺), 281, 263
20	10 n-hexilo	p.e. 177-178°C (1 mm Hg) 365 (M ⁺), 281, 263
11	n-heptilo	p.e. 172-175°C (1 mm Hg) 379 (M ⁺), 281, 263
12	n-octilo	p.e. 187-188°C (1 mm Hg) 379 (M ⁺), 281, 263

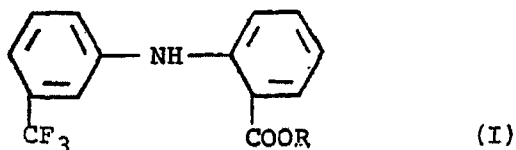
25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un éster
del ácido N-(3-trifluorometilfenil)antranílico representado -
por la fórmula (I):

30

1



5

donde R es un grupo alquilo de 4 a 8 átomos de carbono, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el ácido - N-(3-trifluorometilfenil)antranílico con un alcohol representado por la fórmula:



10

donde R es el definido anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es n-butilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es isobutilo.

15

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es sec-butilo.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es t-butilo.

20

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es n-pentilo, isopentilo o t-pentilo.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es n-hexilo.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es n-heptilo.

25

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es n-octilo.

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ESTER DEL ACIDO
N-(3-TRIFLUORMETILFENIL) ANTRANILICO.

30

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 20 de Diciembre 1.977

BERNARDO UNGRIA

D.p.

10

15

20

25

30