

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

-5 FEB. 1979

ES

NUMERO 472071 A1

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente memoria descriptiva y según el contenido de la memoria descriptiva.

FECHA DE PRESENTACION 26 JUL. 1978

PATENTE DE INVENCION

PRORRIDADES:		
NUMERO 77 22 899	FECHA 26 Julio 1977	PAIS Francia
FECHA DE PUBLICIDAD	CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C, C07D	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---
TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento de preparación de derivados del ácido antranílico"		
SOLICITANTE (S) PIERRE FABRE S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 125, rue de la Faisanderie, 75 París 16, Francia		
INVENTOR (ES) Gilbert Mouzin y Henri Cousse		
TITULAR (ES)		
REPRESENTANTE M. Curell Suñol		

330 135 D 9042
EX-FR

UNE A-4 MOD. 3108

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

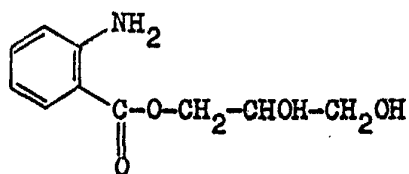
por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de PIERRE FABRE S.A., de nacionalidad francesa, domiciliada en 125, rue de la Faisanderie, 75 París 16, Francia, por "Procedimiento de preparación de derivados del ácido antranílico", con prioridad de la solicitud francesa 77 22 899 de fecha 26 Julio 1977. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a un nuevo derivado del ácido antranílico y su procedimiento de preparación.

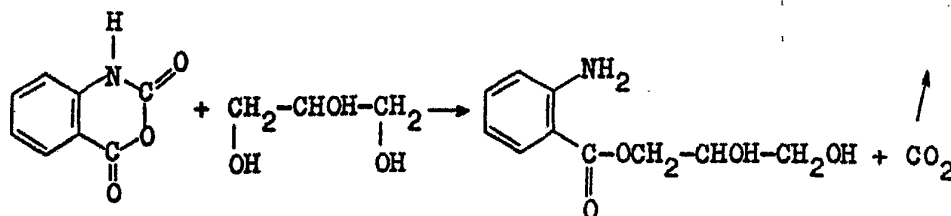
Más particularmente, la invención se refiere a un derivado de fórmula: - - - - -



el antranilato de α -glicerilo y sus sales, en particular sus halógenohidratos, que son útiles particularmente como inter-

medios de síntesis para preparar medicamentos. - - - - -

Según la presente invención, este nuevo derivado puede obtenerse por condensación del glicerol sobre el anhídrido isatoico según el esquema de reacción siguiente: - - -



5. La condensación precedente se realiza, preferentemente, en presencia de un catalizador de condensación, en particular una base, que puede ser mineral, como por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, u orgánica, como por ejemplo la trietilamina. Se utiliza, preferentemente, como catalizador de condensación la sosa. - - - - -
- 10.

La temperatura y la presión de la reacción no son parámetros muy críticos, sin embargo, teniendo en cuenta en particular el desprendimiento gaseoso que se produce, es interesante eliminar el gas formado por bombeo en continuo, y calentar la mezcla de reacción bastante lentamente y mantener algún tiempo, como por ejemplo 1 hora, la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 60 y 90°C. - - - -

- 15.

La reacción se conduce, preferentemente, en presencia de un exceso molar de glicerol que sirve de solvente y

mejora el rendimiento de la reacción, pudiendo estar comprendido este exceso, por ejemplo, entre 2/1 y 20/1 con respecto al anhídrido isatoico. - - - - -

5. En este procedimiento no es necesario utilizar un glicerol anhidro, puesto que un pequeño contenido en agua no modifica los rendimientos de la reacción. - - - - -

10. El procedimiento según la invención permite obtener el antranilato de α -glicerilo en solución en el glicerol que puede ser utilizado tal cual en otras etapas de reacción. - - - - -

Pero, desde luego, se puede separar el producto bruto por uno de los numerosos procedimientos conocidos en la industria química. Se puede también purificar el producto bruto por cristalización del clorhidrato. - - - - -

15. El antranilato de α -glicerilo es un producto intermedio útil en la síntesis de derivados de tipo 4-(2'-carboxifenilamino)-7-cloroquinoleina o glafenina que es un compuesto antálgico conocido. - - - - -

20. En efecto, por reacción del compuesto de la invención sobre la 4,7-dicloroquinoleina en medio clorhídrico en caliente y después neutralización, se obtiene la glafenina como se describe en la patente presentada el 26 Julio 1977 a nombre del solicitante. - - - - -

Este procedimiento de preparación de la glafenina presenta la ventaja de no utilizar más que productos ampliamente accesibles en el comercio y poco costosos. - - - - -

5. Así, el anhídrido isatoico que conoce un desarrollo industrial como intermedio de síntesis en la industria de los colorantes, puede, gracias a nuevos procedimientos de síntesis, obtenerse a precios muy inferiores a los precios del ácido antranílico que constituye el producto de base en las síntesis conocidas de la glafenina. - - - - -

10. Además, este procedimiento de síntesis permite incrementar notablemente los rendimientos de glafenina con respecto a los procedimientos conocidos, particularmente limitando el número de las etapas de reacción. - - - - -

15. A título de ejemplo no limitativo, se describe, a continuación, una síntesis de compuestos según la invención.

EJEMPLO 1

Preparación del antranilato de α -glicerilo en solución en glicerol

20. En un reactor de 100 l se introducen 29,3 kg de glicerol (321 moles), se adicionan 157 g de sosa en pastillas (3,9 moles) y después 5,1 kg de anhídrido isatoico (31 moles). - - - - -

Se calienta lentamente, el gas carbónico que se desprende es aspirado por una bomba cuyo caudal es de 10 m³/hora; la mezcla de reacción se mantiene aproximadamente 1 hora entre 60 y 90°C. En este estado el rendimiento es cuantitativo en antranilato de α -glicerilo en solución con el glicerol; este derivado puede ser utilizado directamente para condensar el grupo amino con unos halogenuros de alcoilos móviles por ejemplo. - - - - -

5.

EJEMPLO 2

10.

Preparación del clorhidrato de antranilato de glicerilo

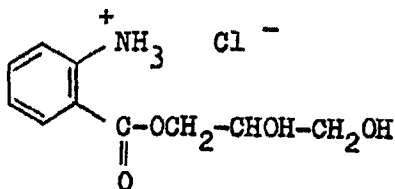
La solución obtenida en el ejemplo 1 es tratada para eliminar el glicerol en exceso, el residuo de reacción es diluido en acetato de etilo y después clorhidratado, o bien por barboteo de ácido clorhídrico gaseoso, o bien por adición de etanol saturado de ácido clorhídrico. - - - - -

15.

El clorhidrato de antranilato de glicerilo es cristalizado después de concentración de los disolventes y adición de metilal. - - - - -

20.

Se recupera así con un rendimiento de 80% aproximadamente el compuesto cristalizado de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{10}H_{14}ClNO_4$

Masa molecular: 247,6

Punto de fusión: 140°C

Cromatografía en capa delgada

- 5.
- soporte : sílice Merck F 254
 - solvente : acetato de etilo
 - revelado : lámpara de UV o vapores de yodo
 - Rf : 0,41

Espectrografía infrarroja :

10. Aparato Perkin-Elmer modelo 257

Pastilla de KBr

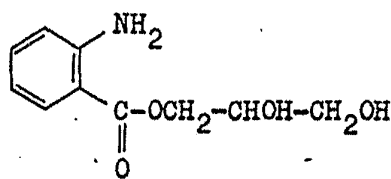
$\nu_{C=O}$ (éster) a 1695 cm^{-1}

ν_{OH} a 3400 cm^{-1}

Bandas de salificación 2500 a 2900 cm^{-1}

15. Características del antranilato de glicerilo

Fórmula:



Producto aceitoso, ligeramente amarillento

Espectro infrarrojo efectuado entre láminas de NaCl :

ν_{OH} y ν_{NH} entre 3300 y 3500 cm^{-1}

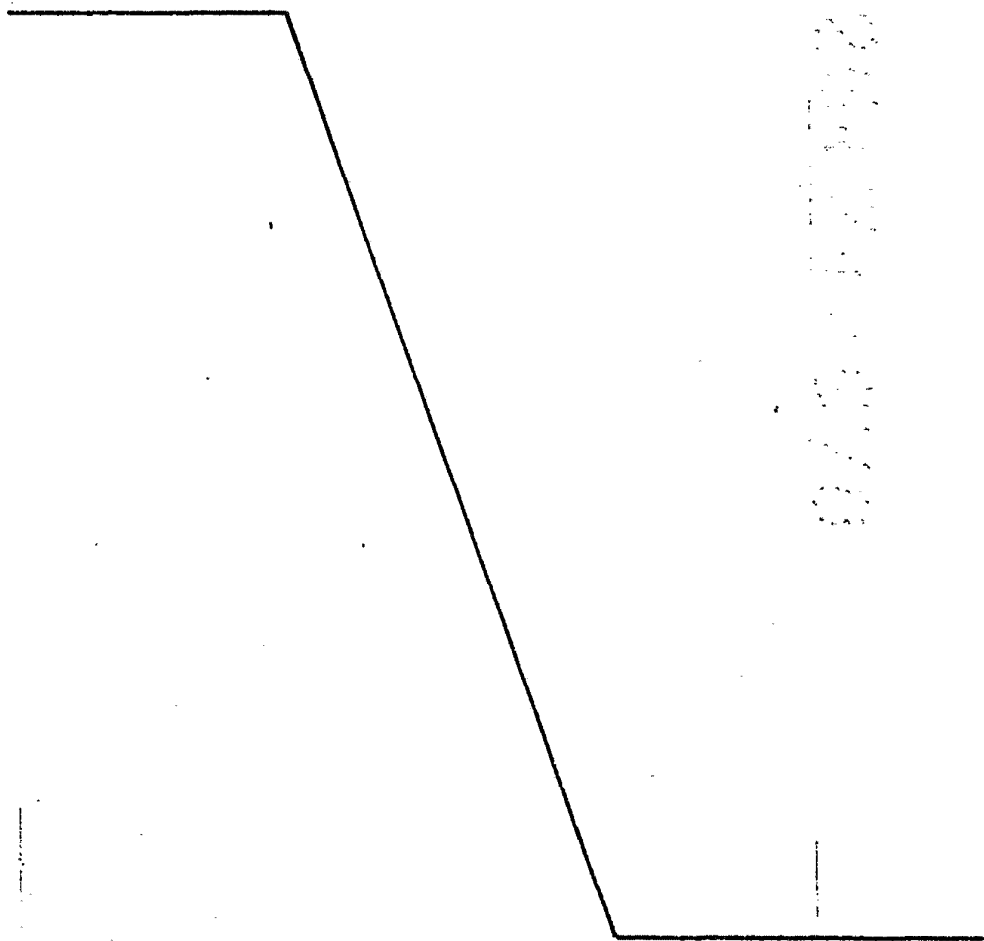
ν_{CH} (aromáticos) a 3040 - 3060 y 3080 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ centrado a 1700 cm^{-1}

5.

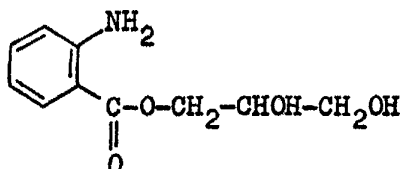
$\nu_{C=C}$ (aromáticos) a 1590 y 1620 cm^{-1} .

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

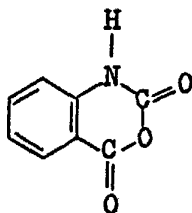


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de derivados del ácido antranílico, y más particularmente de un compuesto de fórmula: - - - - -



5. en solución en glicerol, caracterizado porque se condensa el glicerol sobre el anhídrido isatoico de fórmula: - - - - -



en presencia de un catalizador de condensación utilizando un exceso molar de glicerol con respecto al anhídrido isatoico.

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de condensación es una base mineral u orgánica. - - - - -

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el catalizador de condensación es un hidróxi

do de metal alcalino o alcalinotérreo. - - - - -

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el catalizador de condensación es sosa. - -

5. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el exceso molar de glicerol con respecto al anhídrido isatoico está comprendido entre 2/1 y 20/1. - - - - -

10. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el derivado obtenido se utiliza como intermedio en la síntesis de la glafenina por acción de este compuesto sobre la 4,7-dicloroquinoleína. - - - - -

7.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO ANTRANILICO". - - - - -

15. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

RECORRIDO 2 5 JUL. 1973

PA. A. DE CUEL SUÑOL

