

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	472072	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		26 JUL. 1979	



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77 22 900	26 Julio 1977	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D;A61K	---

64 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento de preparación del alfa-monoglicérido de 4(2'-carboxifenilamino)-7-cloro-quinoleina"

71 SOLICITANTE (S)
PIERRE FABRE S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
125 rue de la Faisanderie, 75 París 16, Francia

72 INVENTOR (ES)
Sylvano Casadio, Henri Cousse, Pierre Hascoet y Gilbert Mouzin

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
M. Curell Suñol

330 136

EX-FR

UNE A. 4 MOD. 3108

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

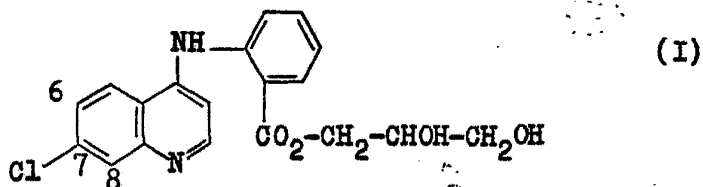
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

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 del alfa-monoglicérido de 4(2'-carboxifenilamino)-7-cloro-quinoleina", con prioridad de la solicitud francesa 77 22 900 de fecha 26 Julio 1977. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación del alfa-monoglicérido de la 4(2'-carboxifenilamino)-7-cloro-quinoleina de fórmula: - - - - -



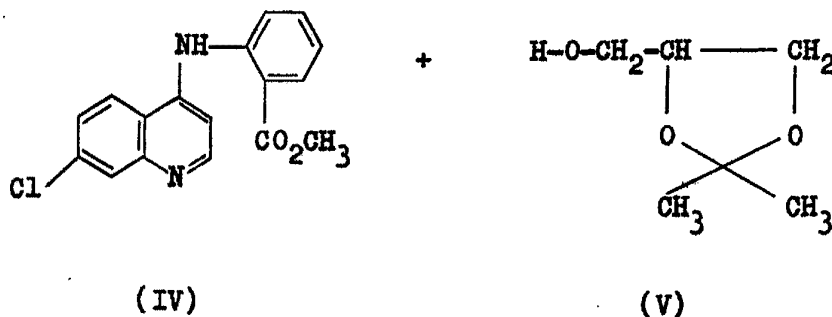
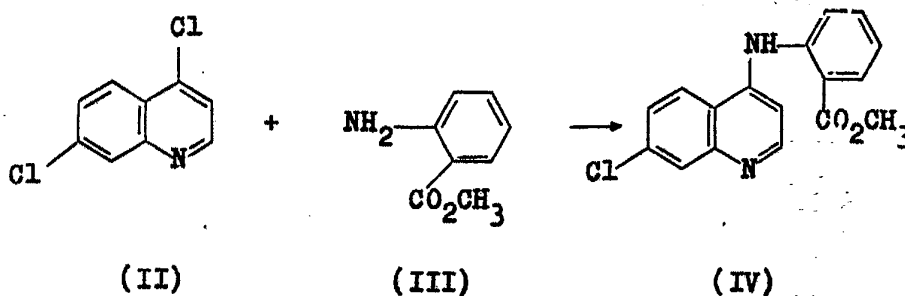
15. Este compuesto químico es conocido por sus propiedades antálgicas; se utiliza como principio activo en numerosas especialidades farmacéuticas. Esta molécula será mencio-

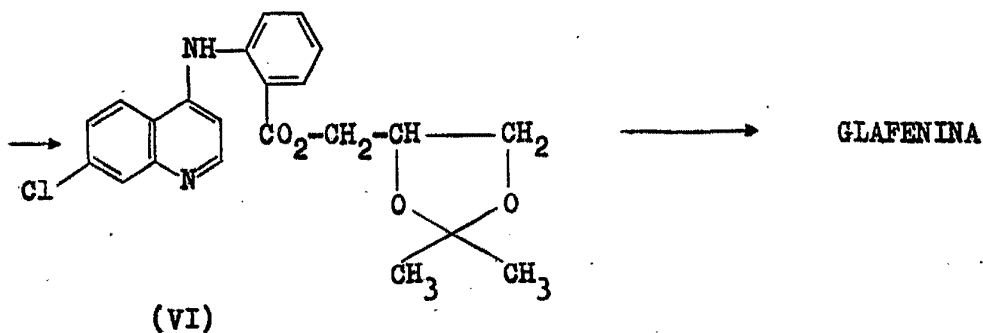
nada, a continuación, por su denominación común internacional: glafenina. - - - - -

Los procedimientos de síntesis de la técnica anterior son tres: - - - - -

5. 1) El método de A. ALLAIS y G. ROUSSEAU (ROUSSEL UCLAF) descrito en la patente belga nº 636 381:

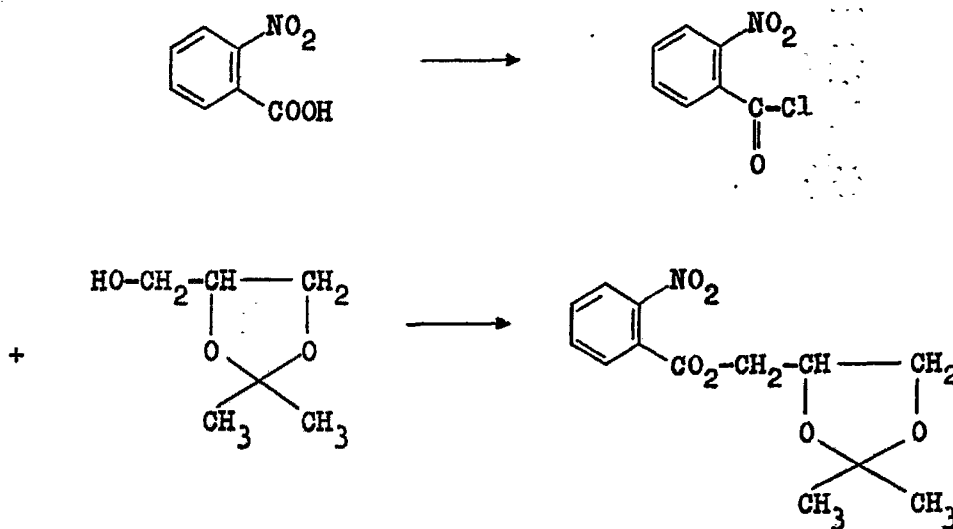
La glafenina (I) se prepara por condensación en medio clorhídrico de la dicloro-4,7-quinoleína (II) con el antranilato de metilo (III), este éster metílico intermedio es a continuación transesterificado por el acetónido de glicerilo (V) y finalmente la hidrólisis ácida del compuesto (VI) conduce a la glafenina (I) según el esquema de reacción: - -

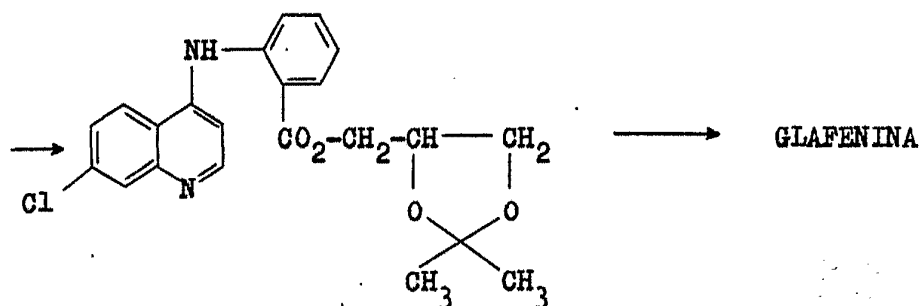
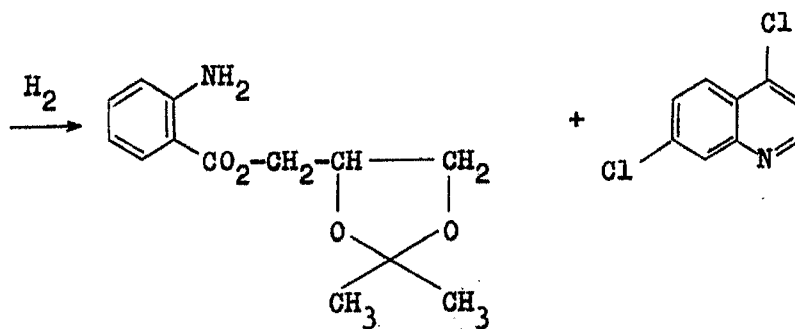




2) El procedimiento descrito en la patente francesa nº 1 421 229

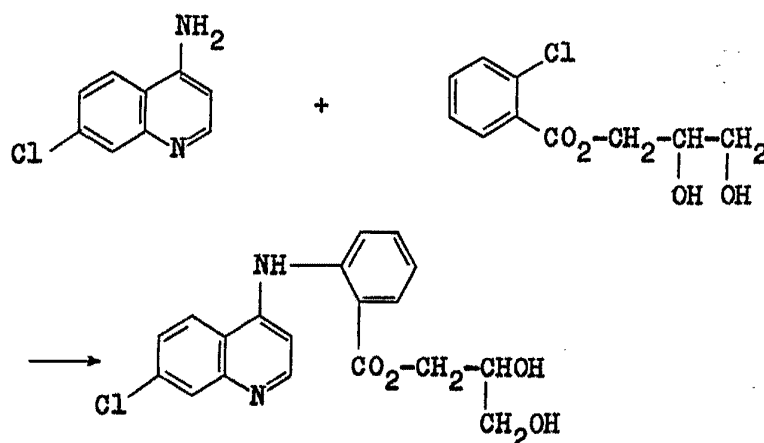
5. Procedimiento en el cual se esterifica el cloruro del ácido o-nitrobenzoico por el acetónido de glicerilo; siendo el producto obtenido, después de reducción del grupo nitro, condensado con la 4,7-dicloro-quinoleina; se obtiene así un compuesto que, por hidrólisis ácida, proporciona la glafenina según el esquema: - - - - -





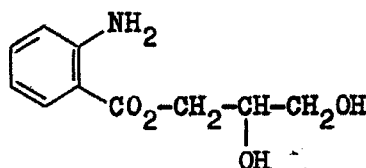
3) El método de MILDNER PAVAO y MIHALIC MLADEN descrito en la patente alemana nº 2 251 646

Se condensa el orto-cloro-benzoato de glicerilo sobre la 4-amino-7-cloro-quinoleína: - - - - -

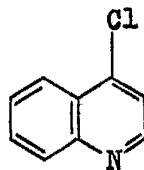


5. Estos procedimientos presentan todos numerosos inconvenientes puesto que, o bien utilizan productos de partida costosos dado que son delicados de sintetizar, o bien multiplican las etapas de reacción y, por ello, aumentan el coste del procedimiento disminuyendo al mismo tiempo el rendimiento. - - - - -

10. La presente invención se refiere a un procedimiento muy simple que permite preparar la glafenina en condiciones muy económicas. Para ello, se prepara la glafenina por condensación del antranilato de glicerilo de fórmula: - - -



sobre la 4,7-dicloro-quinoleína: - - - - -



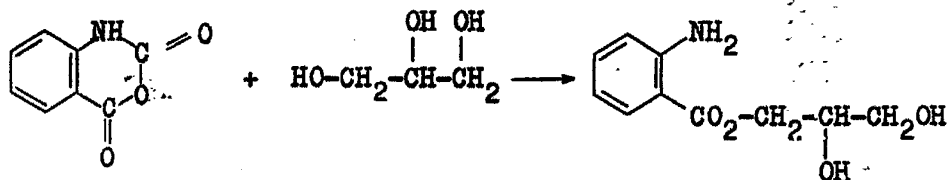
Esta condensación se conduce preferentemente en medio clorhídrico. - - - - -

15. Se opera preferentemente a una temperatura comprendida entre 60 y 90°C y en general a 80°C durante un tiempo del orden de 30 minutos a una hora. - - - - -

La glafenina obtenida se separa del medio de reacción por procedimientos conocidos, se puede en particular precipitarla por neutralización del medio de reacción. - - -

5. La glafenina bruta obtenida puede ser purificada, por ejemplo, por recristalización en un solvente o mezcla de solventes orgánicos tal como la mezcla cloroformo-etanol. --

El antranilato de glicerilo se prepara preferentemente por condensación del glicerol sobre el anhídrido isatoico en medio básico como agente de condensación. - - - - -



10. Este procedimiento se describe en la patente francesa presentada el 26 julio 1977 a nombre del solicitante. -

Este procedimiento es conducido preferentemente utilizando un exceso de glicerol como solvente, se obtiene por tanto el antranilato de glicerilo en solución en el glicerol y esta solución puede ser utilizada en el procedimiento según la presente invención sin tener que aislar el antranilato, lo que mejora aún el rendimiento global del procedimiento. - - - - -

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 ha conocido 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 en glafenina con respecto a los procedimientos conocidos, particularmente limitando el número de las etapas de reacción. - - - - -

15. El ejemplo siguiente está destinado a ilustrar el modo de realización preferido del procedimiento según la presente invención. - - - - -

EJEMPLO

Preparación del alfa-monoglicérido de la 4(2'-carboxifenilamino)-7-cloro-quinoleína (glafenina)

20. En un reactor de 100 l se introducen 29,3 kg de glicerol (321 moles) y 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 formado es aspirado por medio de una bomba cuyo caudal es de 10 m³/hora; la temperatura se mantiene aproximadamente 1 hora entre 60 y 90°C. - - - - -

5. En esta fase se obtiene una solución de antranilato de alfa-glicerilo en el glicerol. - - - - -

A esta solución se adicionan 66,35 l de ácido clorhídrico 0,5 N y 5,2 kg de 4,7-dicloro-quinoleína recristalizada, la temperatura es llevada de nuevo a los alrededores de 80°C durante 40 minutos aproximadamente. - - - - -

10. El medio de reacción es a continuación enfriado a 20°C y transvasado a una cuba de 200 l en la cual es tratado lentamente por 60 l de una solución acuosa de sosa N y después la neutralización es terminada por adición de bicarbonato de sodio. - - - - -

15. La glafenina precipita lentamente, la mezcla de reacción es enviada por medio de una bomba DELASCO a una escurridora. El sólido así recuperado es puesto de nuevo en suspensión en 100 l de agua. - - - - -

20. La purificación se efectúa por retorno a una solución de clorhidrato de glafenina y reprecipitación de la glafenina base operando de la forma siguiente: a la suspensión acuosa se adicionan 2830 cm³ de HCl de densidad 1,18,

el clorhidrato formado se disuelve, se filtra sobre filtro monodisco, se le añade sosa N y después se termina la neutralización con una solución de bicarbonato de sodio. - - - - -

5. El precipitado es separado como anteriormente por escurrido; la glafenina bruta así obtenida, tiene, después de secado, un punto de fusión de 163°C. - - - - -

Una recrystalización en 100 l del cloroformo y 4 l de etanol a 95°C permite una purificación complementaria. -

10. Después de secado en estufa bajo vacío la glafenina se obtiene con un rendimiento que varía, según los casos, de 65 a 75% con respecto a la 4,7-dicloro-quinoleina con un punto de fusión instantáneo al bloque Kofler de 169-170°C. -

Características de la glafenina así obtenida: - -

15. Fórmula bruta: $C_{19}H_{17}ClN_2O_4$.
Masa molecular: 372,8.

El análisis elemental está de acuerdo con las normas tradicionalmente exigidas. - - - - -

El contenido residual de cloroformo es inferior a 1.000 ppm. - - - - -

20. Cromatografía en capa delgada:

- soporte: sílica Merck F 254
- revelador: lámpara de ultravioleta o vapores de yodo
- solvente:

- 5.
- a) acetato de etilo, $R_f \simeq 0,4$
 - b) butanol-ácido acético-agua, 6/2/2/,
 $R_f = 0,66$.

Espectrografía infrarroja:

Aparato Perkin Elmer modelo 177

10. Pastilla KBr

Bandas de absorción características:

- $\nu_{C=O}$ (éster) a 1680 cm^{-1}
- $\nu_{C=C}$ (aromáticos) 1580 y 1620 cm^{-1}
- ν_{OH} y ν_{NH} banda amplia entre 3100 y 3500 cm^{-1} .

15. Este espectro es superponible al de un auténtico químico obtenido de modo diferente. - - - - -

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



REIVINDICACIONES

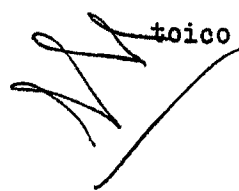
5. 1.- Procedimiento de preparación del alfa-monoglicérido de 4(2'-carboxifenilamino)-7-cloro-quinoleína, en una sola etapa a partir de la 4,7-dicloro-quinoleína, caracterizado porque se condensa directamente el antranilato de glicérido con la 4,7-dicloro-quinoleína y porque se recupera el producto deseado. - - - - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se opera la condensación en medio clorhídrico. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se recupera el producto deseado precipitando el alfa-monoglicérido de 4(2'-carboxifenilamino)-7-cloro-quinoleína por neutralización del medio de reacción. - - - - -

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el antranilato de glicérido utilizado está en solución en el glicerol. - - - - -

20. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el antranilato de glicérido utilizado se obtiene por condensación del anhídrido isatoico sobre el glicerol en medio básico. - - - - -



6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el glicerol se condensa sobre el anhídrido isatoico en un exceso de glicerol y porque la solución de reacción obtenida es utilizada directamente para la condensación con la 4,7-dicloro-quinoleína. - - - - -

5.

7.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ALFA-MONOGLICERIDO DE 4(2'-CARBOXIFENILAMINO)-7-CLORO-QUINOLEINA". - - -

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

10.

MADRID 26 JUL 1978

R.A. M. CURELL SUÑOL

