

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 000 678
A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 78400059.8

(51) Int. Cl.²: C 07 C 101/54, C 07 D 215/44

(22) Date de dépôt: 18.07.78

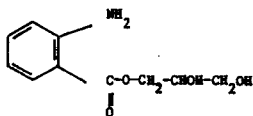
(30) Priorité: 26.07.77 FR 7722899

(43) Date de publication de la demande:
07.02.79 Bulletin 79/3(84) Etats contractants désignés:
BE CH DE GB LU NL SE(71) Demandeur: PIERRE FABRE S.A.
125, rue de la Faisanderie
F-75116 Paris. (FR)(72) Inventeur: Mouzin, Gilbert, Dr.
21, rue Sainte-Foy
F-81100 Castres. (FR)(72) Inventor: Cousse, Henri, Dr.
Foun de las Niblos Chemin de Lastinos
F-81100 Castres. (FR)(74) Mandataire: Corre, Jacques Denis Paul et al
Cabinet Regimbeau 26, Avenue Kléber
F-75116 Paris. (FR)

(54) Nouvel intermédiaire de synthèse: l'antranilate de glycéryle et son procédé de préparation

(57) L'invention concerne des composés chimiques nouveaux.

Il s'agit de composés de formule:



et leurs sels.

Ces composés sont utiles comme intermédiaires dans la
synthèse de médicaments.

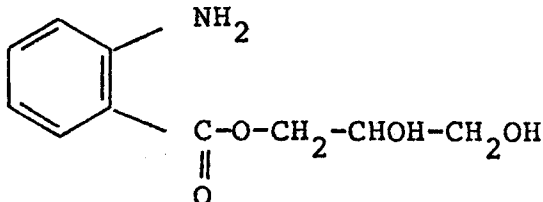
EP 0 000 678 A1

Nouvel intermédiaire de synthèse : l'anthranilate
de glycéryle et son procédé de préparation.

La présente invention, réalisée au Centre de
Recherche Pierre FABRE, concerne un nouveau dérivé de
l'acide anthranilique et son procédé de préparation.

Plus particulièrement, l'invention concerne un
5 dérivé de formule :

10

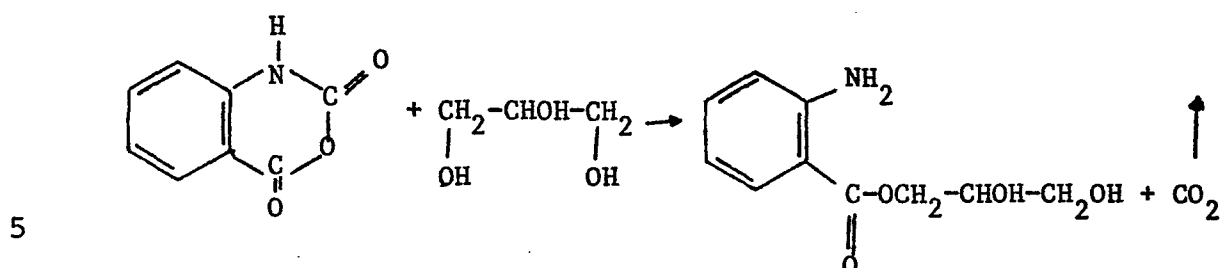


15

l'anthranilate d' α -glycéryle et ses sels, en particu-
lier ses halogénohydrates, qui sont utiles notamment
comme intermédiaires de synthèse pour préparer des mé-
dicaments.

20

Selon la présente invention, ce nouveau dérivé
peut être obtenu par condensation du glycérol sur
l'anhydride isatoïque selon le schéma réactionnel sui-
vant :



La condensation précédente est, de préférence, mise en oeuvre en présence d'un catalyseur de condensation, en particulier une base, qui peut être minérale, par exemple un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux, ou organique, par exemple la triéthylamine. On utilise, de préférence, comme catalyseur de condensation la soude.

La température et la pression de réaction ne sont pas des paramètres très critiques, néanmoins, compte tenu notamment du dégagement gazeux qui se produit, il est intéressant d'éliminer le gaz formé par pompage en continu, de ne chauffer le mélange réactionnel qu'assez lentement et de maintenir quelque temps, par exemple 1 heure, le mélange réactionnel à une température comprise entre 60 et 90°C.

La réaction est, de préférence, conduite en présence d'un excès molaire de glycérol qui sert de solvant et améliore le rendement de la réaction, cet excès molaire peut être compris, par exemple, entre 2/1 et 20/1 par rapport à l'anhydride isatoïque.

Dans ce procédé il n'est pas nécessaire d'utiliser un glycérol anhydre, car une faible teneur en eau ne modifie pas les rendements de la réaction.

Le procédé selon l'invention permet d'obtenir l'anthranilate d' α -glycéryle en solution dans le glycérol qui peut être utilisé tel quel dans d'autres étapes réactionnelles.

Mais, bien entendu, on peut séparer le produit brut par l'un des nombreux procédés connus dans l'industrie chimique. On peut également purifier le produit brut par cristallisation du chlorhydrate.

5 L'anthranilate d' α -glycéryle est un produit intermédiaire dans la synthèse de dérivés de type 4-(2'-carboxyphénylamino)-7-chloroquinoléine ou glafénine qui est un composé antalgique connu.

10 En effet, par réaction du composé de l'invention sur la 4,7-dichloroquinoléine en milieu chlorhydrique à chaud puis neutralisation, on obtient la glafénine comme cela est décrit dans le brevet déposé le 26 juillet 1977 au nom de la Demanderesse et ayant pour titre "Nouveau procédé de préparation de la glafénine".

15 Ce procédé de préparation de la glafénine présente l'avantage de n'utiliser que des produits largement accessibles dans le commerce et peu coûteux.

20 Ainsi, l'anhydride isatoïque qui connaît un développement industriel en tant qu'intermédiaire de synthèse dans l'industrie des colorants peut, grâce à de nouveaux procédés de synthèse, être obtenu à des prix très inférieurs aux prix de l'acide anthranilique qui constitue le produit de base dans les synthèses connues de la glafénine.

25 En outre, ce procédé de synthèse permet d'accroître notablement les rendements en glafénine par rapport aux procédés connus, notamment en limitant le nombre des étapes de réaction.

30 A titre d'exemple non limitatif, on décrit, ci-après, la synthèse de composés selon l'invention.

EXEMPLE 1

Préparation d'anthranilate d' α -glycéryle en solution dans le glycérol.

35 Dans un réacteur de 100 l on introduit 29,3 kg

de glycérol (321 moles), on ajoute 157 g de soude en pastilles (3,9 moles) puis 5,1 kg d'anhydride isatoïque (31 moles).

On chauffe lentement, le gaz carbonique qui se dégage est aspiré par l'intermédiaire d'une pompe dont le débit est de 10 m³/heure ; le mélange réactionnel est maintenu environ 1 heure entre 60 et 90°C. A ce stade le rendement est quantitatif en anthranilate d' α -glycéryle en solution dans le glycérol ; ce dérivé peut être utilisé directement pour condenser le groupe amino avec des halogénures d'alcoyles mobiles par exemple.

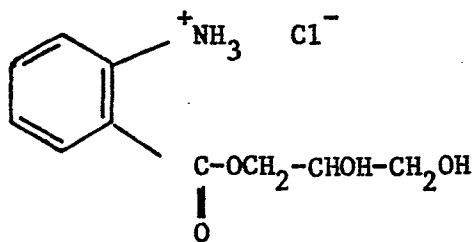
EXEMPLE 2

Préparation du chlorhydrate d'anthranilate de glycéryle.

La solution obtenue à l'exemple 1 est traitée pour éliminer le glycérol en excès, le résidu réactionnel est dilué dans l'acétate d'éthyle puis chlorhydraté, soit par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux, soit par addition d'éthanol saturé d'acide chlorhydrique.

Le chlorhydrate de l'anthranilate de glycéryle est cristallisé après concentration des solvants et addition de méthylal.

On récupère ainsi avec un rendement de 80 % environ le composé cristallisé de formule :



Chromatographie en couche mince :

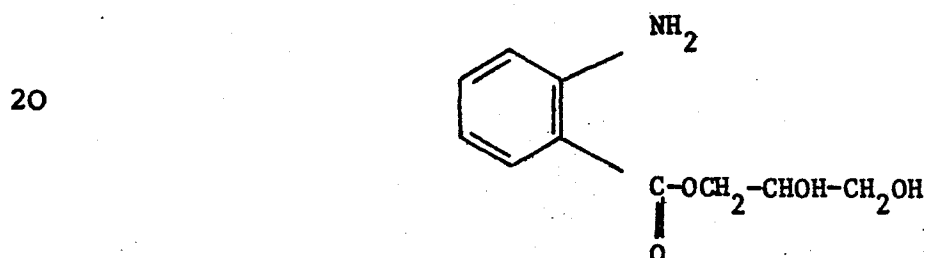
- 5
- support : silice Merck F 254
 - solvant : acétate d'éthyle
 - révélation : lampe à UV ou vapeurs d'iode
 - Rf : 0,41.

Spectrographie infra-rouge :

- 10 Appareil Perkin-Elmer modèle 257
Pastille de KBr
 $\nu_{C=O}$ (ester) à 1695 cm^{-1}
 ν_{OH} à 3400 cm^{-1}
Bandes de salification $2500\text{ à }2900\text{ cm}^{-1}$

15 Caractéristiques de l'anthranilate de glycéryle.

Formule :



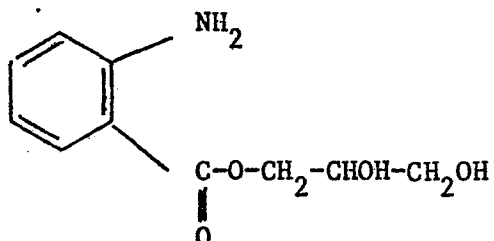
- 25 Produit huileux, légèrement jaunâtre.
Spectre infra-rouge effectué entre lames de
NaCl :

- 30
- ν_{OH} et ν_{NH} entre 3300 et 3500 cm^{-1}
 ν_{CH} (aromatiques) à 3040 - 3060 et
3080 cm^{-1}
 $\nu_{C=O}$ centrée à 1700 cm^{-1}
 ν_{C-C} aromatiques à 1590 et 1620 cm^{-1} .

REVENDICATIONS

1. Un composé de formule :

5



(I)

10

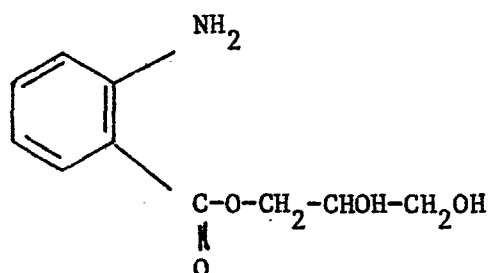
et ses sels.

2. Le composé de formule I sous forme de chorhydrate.

15

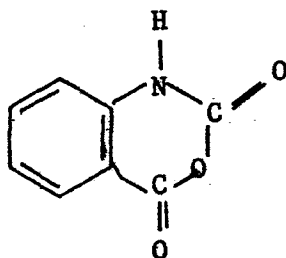
3. Procédé de préparation d'un composé de formule :

20



en solution dans le glycérol, caractérisé en ce que l'on condense le glycérol sur l'anhydride isatoïque de formule :

30



35

en présence d'un catalyseur de condensation en utilisant un excès molaire du glycérol par rapport à l'anhydride isatoïque.

5 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le catalyseur de condensation est une base minérale ou organique.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le catalyseur de condensation est un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux.

10 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le catalyseur de condensation est la soude.

15 7. Procédé selon l'une des revendications 3 à 6, caractérisé en ce que l'excès molaire de glycérol par rapport à l'anhydride isatoïque est compris entre 2/1 et 20/1.

20 8. Application du composé selon l'une des revendications 1 et 2 comme intermédiaire dans la synthèse de la glafénine par action de ce composé sur la 4,7-dichloroquinoléine.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0000678

EP 78 40 0053

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. ³)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
	<u>US - A - 3 123 631</u> (R.P.STAIGER e.a.) * Revendication 1; table 1 * --- <u>FR - A - 1 421 229</u> (ROUSSEL-UCLAF) * Page 2, colonne de gauche, stades B et C * -----	1,3-7 1,8	C 07 C 101/54 C 07 D 215/44 DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.³) C 07 C 101/54 C 07 D 215/44 CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X: particulièrement pertinent A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: demande faisant interférence D: document cité dans la demande L: document cité pour d'autres raisons &: membre de la même famille, document correspondant
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examineur	
La Haye	19-10-1978	MOREAU	