

Int. Cl.:

C07C//A61K



12 Jul. 1974

MEMORIA DE 427197 A

Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION por veinte años.

A favor de

JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA, de nacionalidad española.

Residente en MADRID.-Francisco Navacerrada, 62

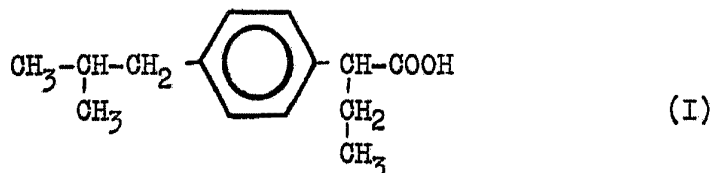
p o r :

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 2(4'-ISOBUTILFENIL)-  
BUTÍRICO"

-----



El ácido 2(4'-isobutilfenil)-butírico obtenido por el procedimiento que comprende esta patente responde al esquema siguiente:



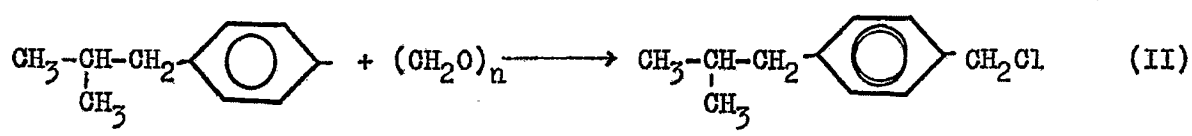
5.- y es un derivado del ácido p-isobutil fenilacético, ácido éste del que se intentó su aplicación terapéutica como antiinflamatorio, pero debido a las lesiones hepáticas que producía su uso continuado a pesar de tener una actividad antiinflamatoria y antiflogística muy importante, semejante a la fenilbutazona, no obtuvo resultados positivos.

10.- Dadas las potenciales propiedades antiinflamatorias de este agrupamiento, se han estudiado variaciones en la molécula que, a la vez que mantengan su actividad antiinflamatoria se eliminen los efectos secundarios nocivos que presentaba el ácido p-isobutil fenilacético.

15.- El compuesto objeto de esta patente presenta las ventajas de una gran actividad antiinflamatoria semejante a la fenilbutazona, unido a una actividad antiflogística muy superior al ácido acetilsalicílico. Este compuesto tiene una toxicidad muy pequeña y presenta muy poca irritación de la mucosa gástrica

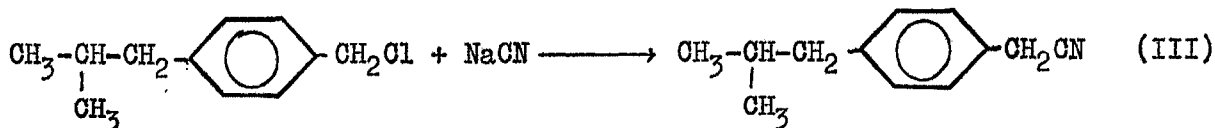
20.- aún con tratamientos prolongados.

Su síntesis se realiza a partir del isobutilbenceno. Se hace reaccionar este compuesto con paraformaldehído en medio ácido. Obteniéndose el p-isobutilbencil cloruro (II) según el siguiente esquema reaccionante:

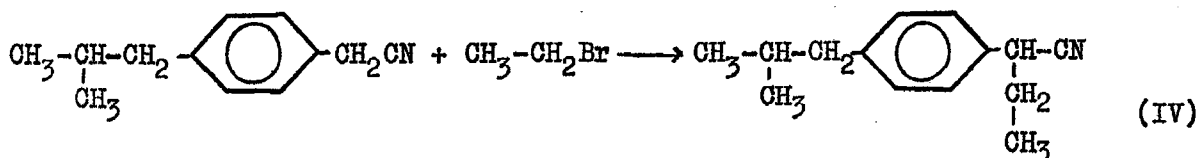




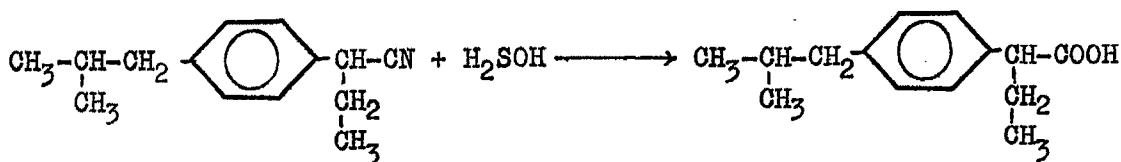
25.- A continuación se hace reaccionar (II) con cianuro sódico y se obtiene el p-isobutil bencilcianuro (III), según la reacción:



El nitrilo formado (II), se etila con bromuro de etilo en presencia de amiduro sódico y se obtiene el p-isobutilfenil-etil-acetonitrilo (IV) según el esquema:



30.- Finalmente, la hidrólisis del compuesto (IV), nos da el compuesto deseado: ácido 2(4'-isobutilfenil)-butírico (I).



El procedimiento de obtención queda completamente aclarado en el siguiente

#### EJEMPLO

35.- En un matraz provisto de refrigerantes de reflujo y agitador se ponen 480 g. de isobutilbenceno, 145 g. paraformaldehído, 395 g. de ácido acético 99% 525 g. de ácido clorhídrico conc.  $d = 1.19$  y 265 g. de ácido fosfórico 85% y se calienta a ebullición durante 16 horas. Se enfría y la capa orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua. Se seca la

40.- capa orgánica y se destila a vacío, recogándose una fracción que destila a 50-55°/10 mm. (314 g.) que es isobutilbenceno que no ha reaccionado, y otra fracción P.E. 113-115°/20 mm. (137 g.)



que es p-isobutilbencilcloruro.  $C_{11}H_{15}Cl$  (II).

45.- En un matraz provisto de refrigerante de reflujo y agitador, se ponen 137 g. de p-isobutilbencilcloruro (II) 44'1 g. de cianuro sódico, 216 g. etanol 99% y 81'3 g. de agua. Se hierve a reflujo durante 6 horas. Se enfría a la temperatura ambiente se adapta un refrigerante para destilación. Se destila y se recogen 250 ml. de una mezcla alcohol-agua. Se enfría a la temperatura ambiente. Se filtra para eliminar un sólido que se forma, al líquido se le añaden 800 ml. de éter y se lava 3 veces con 400 ml. de agua cada vez. Se seca el líquido, se elimina el éter y se recoge la fracción que destila entre 137-147°/10 mm. recogándose 100 g. de p-isobutilbencilcianuro,  $C_{12}H_{15}N$  (III).

55.- En un matraz provisto de refrigerante de reflujo y agitador se ponen 100 g. de p-isobutilbencilcianuro (III) 270 g. amiduro sódico y 250 ml. de éter. En el intervalo de 1 hora se añaden 70 g. de bromuro de etilo, se tiene a continuación durante 6 horas con agitación y se deja en reposo durante 12 horas. Se decanta el éter y al residuo se le añade un poco de agua. Se unen de nuevo el éter decantado y la solución acuosa, se acidifica con ácido clorhídrico del 5% se agita y se separa el extracto etéreo. Se seca este extracto y se elimina el éter. El p-isobutilfenil-etil-acetonitrilo  $C_{14}H_{19}N$  (IV) destila a 140-152°/10 mm. obteniéndose 81 g.

65.- En un matraz provisto de agitación y refrigerante de reflujo, se ponen 81 g. de (IV) 400 g. de ácido sulfúrico conc. 400 g. de agua y 500 g. de ácido acético 99%. Se deja a la temperatura ambiente durante 36 horas, se añaden 4 litros de agua y se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 50% hasta pH = 8. Se trata con 5 g. de carbón activo y se filtra. Se acidifica con ácido clorhídrico al 10% hasta pH = 2. Se obtiene un precipitado que se recoge por filtración después de estar en nevera durante.



una noche. Se obtienen 56 g. de ácido 2-(4'-isobutilfenil)-butírico  
75.- (I)  $C_{14}H_{20}O_2$  P.F. 51-53°. Los espectros I.R. y N.M.R. del producto son los correctos para la estructura del compuesto.

### REIVINDICACIONES

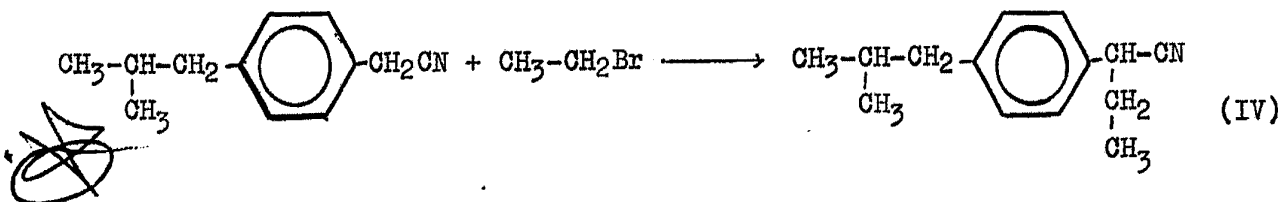
1ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 2(4'-ISOBUTILFENIL)-BUTÍRICO" caracterizado por la realización de su síntesis a  
80.- partir del isobutilbenceno, al que se hace reaccionar con paraformaldehído en medio ácido, obteniéndose el p-isobutilbencil cloruro (II) según el siguiente esquema reaccionante:



2ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 2(4'-ISOBUTILFENIL)-BUTÍRICO", según la reivindicación anterior, caracterizado  
85.- porque el resultado obtenido según el esquema (II) se le hace reaccionar con cianuro sódico y se obtiene el p-isobutilbencilcianuro (III), según la reacción:



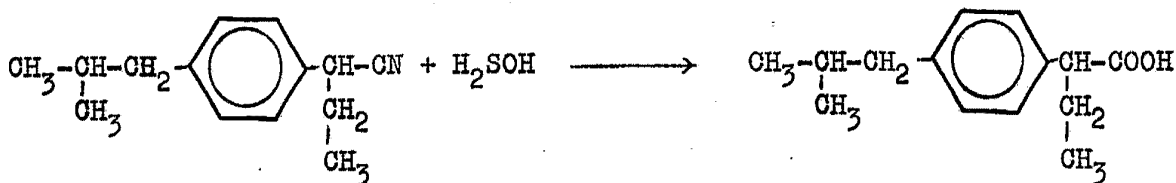
3ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 2(4'-ISOBUTILFENIL)-BUTÍRICO", según las reivindicaciones anteriores, caracterizado  
90.- zado porque el nitrilo formado (II), se etila con bromuro de etilo en presencia de amiduro sódico y se obtiene el p-isobutilfenil-etil-acetonitrilo (IV), según el esquema:



12 JUN 1974



4ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 2(4'-ISOBUTILFENIL)-BUTÍRICO", según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la hidrólisis del compuesto (IV), da lugar a la obtención del ácido 2(4'-ISOBUTILFENIL)-BUTÍRICO (I)



5ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 2(4'-ISOBUTILFENIL)-BUTÍRICO".

La presente memoria descriptiva consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de ciento una líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 12 de Junio de 1.974.-

JOSE M. TORO  
p. e.

Fdo. Andrés Bargas

