

Int. Cl.³ C07F 1/08, A61K 33/34

437612

Int. Cl.³ C07F // A61K

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

a favor de PRODUCTOS FRUMTOST, S. A., de nacionalidad española, domiciliada en Barcelona, calle Suiza, 9 por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA SAL CUPRICA DE ACCION ANTIINFLAMATORIA" de la que es inventor D. Arturo Bladé Font.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto la obtención de la sal cúprica de la mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico, valiosa desde el punto de vista terapéutico como antiinflamatorio, analgésico y antihipertético.

5.

La mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico es un nuevo antiinflamatorio que puede considerarse derivado de la fenilbutazona por escisión de uno de sus grupos lactámicos, y empleado actualmente en terapéutica, preferentemente en forma de sal cálcica debido a la relativa inestabilidad del ácido. (R. Riedel y E. Schoetensack, Arzneimittel-Forschung, 23 1215 (1973)). Posee sobre la fenilbutazona la ventaja de ser menos tóxico, presentando

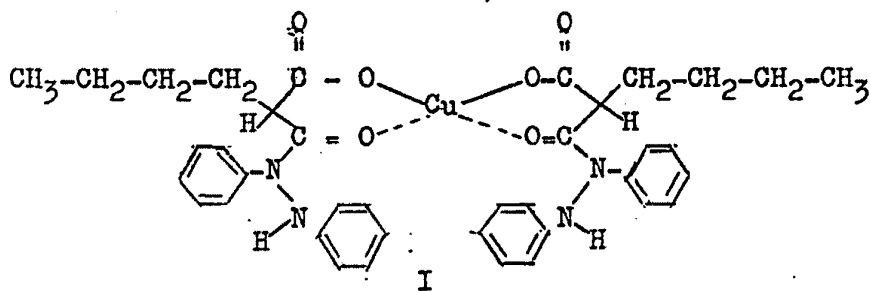
10.

22 SET. 1976

do un cociente terapéutico 1,5 veces superior al de la fenilbutazona.

5. Por otra parte, ha sido recientemente descubierto [Journal of the American Medical Association, 229 (10), 1268, (1974)], que las sales o los enolatos cúpricos de muchos antiinflamatorios de carácter ácido resultan muy superiores a éstos como agentes terapéuticos. Así por ejemplo el aspirinato cúprico es de 10 a 20 veces más activo que la aspirina como antiinflamatorio y el quelato cúprico del análogo nicotínico del ácido flufenámico es casi dos veces superior a la hidrocortisona. Estos compuestos de cobre se caracterizan además por inhibir la aparición de úlceras gástricas tan frecuentemente observadas cuando se administran antiinflamatorios por vía oral.
- 10.
- 15.

El producto cuya preparación constituye el objeto de esta patente tiene como fórmula química la siguiente:



20. De acuerdo con la invención, se ha comprobado que la mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilma-lónico desplaza sorprendentemente el ión cúprico de sus combinaciones con ácidos orgánicos débiles como el acético, dando un compuesto de la fórmula I arriba indica-

mo ácido con sales básicas cúpricas o con el hidróxido cúprico.

5. Para la primera variante de la preparación resulta práctico emplear el acetato cúprico por su accesibilidad. Asimismo pueden emplearse en la reacción, como disolventes del ácido, disolventes orgánicos solubles o insolubles en agua a excepción de los hidrocarburos alifáticos. Cuando el disolvente empleado es soluble en agua el quelato de cobre precipita inmediatamente al
10. agregar la disolución orgánica del ácido a la solución acuosa de la sal cúprica. Si el disolvente es insoluble en agua, al agitar el sistema heterogéneo formado por la solución orgánica del ácido y la disolución acuosa de sal cúprica se observa rápidamente la aparición
15. del color verde intenso del quelato en la fase orgánica. Por evaporación de ésta se obtiene el producto.

- Como disolventes orgánicos se utilizan convenientemente, de entre los solubles en agua, los alcoholes y cetonas de bajo peso molecular, la dimetilformamida,
20. el dimetilsulfóxido, el tetrahidrofurano y el dioxano. De los insolubles puede utilizarse la mayoría incluso aquellos en los que el ácido es insoluble como son el benceno, el tetracloruro de carbono o el ciclohexano a excepción, como se ha dicho antes, de los hidrocarburos alifáticos, en los cuales tanto el ácido de
25. la fórmula II como el quelato de la fórmula I son insolubles.

La reacción entre la mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico y la sal cúprica del ácido

orgánico débil puede efectuarse también en medio homogéneo, por ejemplo utilizando metanol o dimetilformamida en los que tanto los reactantes como el producto de la reacción son solubles. Este se obtiene después por precipitación con agua.

5.

La segunda y tercera variantes del procedimiento corresponden respectivamente a reacciones de doble descomposición y de neutralización que resultan prácticas cuando no se dispone más que de sales inorgánicas de cobre.

10.

Terapéuticamente el quelato de cobre de la fórmula I cuya preparación constituye el objeto de esta patente presenta varias ventajas sobre el ácido del que deriva, es decir, la mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico, ya que es menos tóxico y más potente como antiinflamatorio.

15.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalladamente la invención sin por ello limitarla.

Ejemplo 1: Se disuelven 3,950 g de mono-(1,2-

20.

difenilhidracida) del ácido butilmalónico en 50 ml de metileno y se agita durante 5 minutos con 50 ml de solución acuosa saturada de acetato cúprico. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se evapora al vacío a temperatura inferior a los 40°C

25.

y se disgrega el residuo verde oscuro en hexano. Se filtra el polvo verde obtenido, se lava con hexano y se seca al aire, obteniendo 4,300 g de quelato de cobre de la mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico.

El producto se descompone sobre el banco de Kofler alrededor de los 135°.

5. Su espectro IR en Nujol muestra bandas a 3290 cm (NH), 1660 cm⁻¹ (carbonilo de amida), 1635 cm⁻¹ (carbonilo de quelato), 1610 cm⁻¹ (carbonilo de carboxilo).

10. Ejemplo 2: Se disuelven 0,250 g de mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico en 5 ml de metanol y la solución obtenida se vierte gota a gota y agitando, sobre 30 ml de solución acuosa saturada de acetato cúprico.

Se filtra, lava con agua y seca al vacío obteniendo 0,230 g de quelato cúprico.

15. Ejemplo 3: Se disuelven 0,326 g de mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico en 10 ml de NaOH 0,1 N y se vierte la solución lentamente sobre 30 ml de una solución acuosa saturada de acetato cúprico, agitada electromagnéticamente.

Se filtra, lava con agua y seca al vacío. Se obtienen 0,300 g de quelato cúprico.

20. Ejemplo 4: Se disuelven 0,250 g de nitrato cúprico trihidrato en 10 ml de agua y se añade la solución a 2 ml de NaOH 1 N. La suspensión de hidróxido cúprico así obtenida se agita durante 5 minutos con una solución de 0,500 g de mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico en 10 ml de cloruro de metileno.

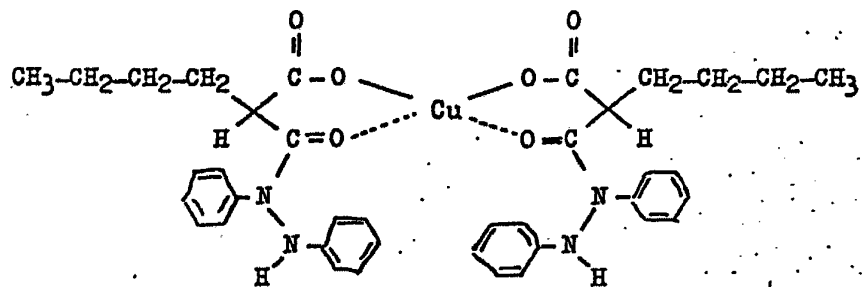
25. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad al vacío a baja temperatura. El residuo se disgrega en hexano, se fil-

tra, lava con hexano y se seca al aire obteniendo 0,520 g de quelato cúprico.

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5. 1.- Procedimiento para la obtención de una sal cúprica de la mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico de la fórmula:



10. caracterizado por hacer reaccionar la mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico con sales cúpricas de ácidos orgánicos débiles o con sales básicas de cobre divalente o con hidróxido cúprico, así como en hacer reaccionar las sales alcalinas o amónicas de dicha hidracida con sales inorgánicas cúpricas solubles en agua.

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1; caracterizado por efectuar la reacción en medio heterogéneo agitando la mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico disuelto en disolventes orgánicos

con la solución o suspensión acuosa de los compuestos cúpricos antes especificados.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuar la reacción mediante la adición de la mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico disuelta en un disolvente orgánico soluble en agua a la solución acuosa de una sal cúprica de ácido orgánico débil.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuar la reacción entre la mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico y los compuestos cúpricos especificados, en medio orgánico homogéneo precipitando seguidamente la sal cúprica de la mono-(1,2-difenilhidracida) del ácido butilmalónico por adición de agua.

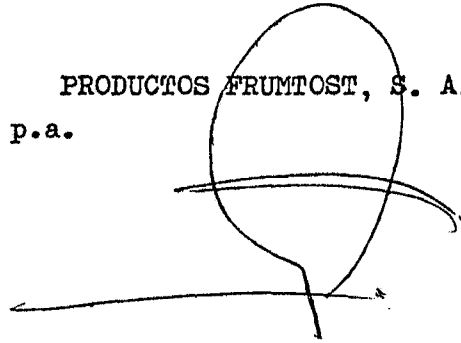
15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplear preferentemente como sal cúprica de ácido orgánico débil el-acetato cúprico.

20. 6.- Procedimiento para la obtención de una sal cúprica de acción antiinflamatoria.

La presente memoria consta de nueve hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Madrid, a 30 de abril de 1975

PRODUCTOS FRUMTOST, S. A.
p.a.

A large, handwritten scribble or signature in black ink, consisting of a large oval shape with a horizontal line through it and a long horizontal line extending to the left from the bottom of the oval.