



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) AI
(21)	<b>445302</b>	
(22) FECHA DE PRESENTACION	18-Febrero-1976	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
47 550 A 73	8-1-1973	Italia
51 249 A 73	5-7-1973	Italia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C.07C//A61K	Nº 422.104

(64) TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 2-(4-ISOBUTILFENIL) PROPIOHIDROXAMICO "

(71) SOLICITANTE (S)
SOCIETA ITALO-BRITANNICA L. MANETTI-H-ROBERTS & C.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1, Via Carlo Pisacane 50134 Florencia, ITALIA

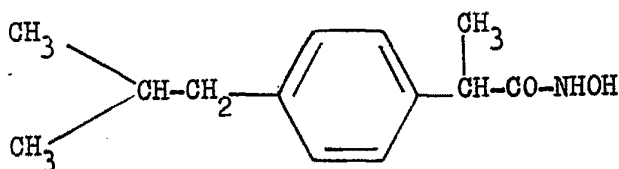
(72) INVENTOR (ES)
GIOVANNI ORZALESI y RENATO SELLERI, ambos de nacionalidad italiana.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 El objeto de esta invención es un nuevo compuesto químico con valiosas propiedades analgésicas, antipiréticas y anti-inflamatorias y un procedimiento para su síntesis.

5 El compuesto de la invención es químicamente definido como ácido 2-(4-isobutilfenil)propiohidroxámico y corresponde a la fórmula  $C_{13}H_{19}NO_2$ , que es representada por la siguiente estructura:



Su peso molecular es 221,3.

El análisis elemental centesimal del compuesto es:

15 C, 70,55 (Encontrado 70,11)

H, 8,65 (Encontrado 9,02)

N, 6,33 (Encontrado 6,15)

O, 14,46 (Por diferencia).

20 El compuesto se presenta como un sólido cristalino en forma de escamas laminares blancas brillantes, que son solubles en metanol, etanol, acetona y éter etílico, insolubles en agua y en éter de petróleo. Como también se indicará en lo que sigue, cristaliza en acetona/éter de petróleo y en este caso funde a 119-121°C en un plato caliente de Kofler.

25 Análisis cromatográfico: sobre capa delgada de sílice (vendida bajo el nombre comercial de Merck GF254)

Fase móvil: ácido acético-benceno-éter etílico-metanol (en las proporciones de 18:120:60:1):

30 Resultado: una mancha unitaria visible a la luz ultravioleta con una longitud de onda de 254 mμ, con un Rf de 0,6 aproximadamente.

1 Un procedimiento para la preparación de este compues-  
to es el siguiente:

5 Se disuelven en etanol absoluto 2,3 g de ácido 2-(4-  
isobutilfenil)propiónico (compuesto muy conocido descrito en  
la bibliografía química) y se añaden 0,5 ml de ácido sulfúri-  
co concentrado. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 ho-  
ras y después la mezcla de reacción se concentra a presión  
reducida. Se obtiene un residuo oleoso que se trata en frío  
con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que  
10 ha desaparecido la efervescencia. Este último tratamiento se  
realiza mediante pequeñas adiciones sucesivas. La solución  
obtenida se extrae tres veces con 50 ml de éter etílico cada  
vez. Se combinan los extractos etéreos, se secan sobre sul-  
fato magnésico y se evaporan. Así se obtiene un residuo oleo-  
so que pesa 2,1 g aproximadamente y está constituido por el  
éster etílico del ácido de partida. Este éster se utiliza co-  
mo tal en el proceso posterior.

15 A una solución de metilato sódico constituida por  
0,5 g de Na en 15 ml de metanol anhidro se añade una solu-  
ción de 0,7 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en 10 ml de  
20 metanol anhidro. El cloruro sódico precipitado se separa por  
filtración y al filtrado se añaden 2,1 g del éster etílico  
anteriormente preparado. La mezcla se calienta a reflujo du-  
rante 15 minutos, se enfría, se acidula ligeramente con una  
25 solución al 20 % de ácido clorhídrico, se lava con agua y  
finalmente con éter de petróleo y se cristaliza en acetona/éter  
de petróleo dando aproximadamente 1 g del producto deseado.  
Como ya se ha dicho, se presenta en forma de escamas lamina-  
res blancas brillantes y tiene un punto de fusión de 119-  
30 121°C sobre un plato caliente de Kofler.

1                   Un segundo procedimiento para la síntesis de este compuesto es el siguiente:

5                   Con agitación y enfriando, se añade una solución de hidróxido potásico en metanol a una solución de hidrocloruro de hidroxilamina en metanol, precipitando el cloruro potásico; se agrega a dicha mezcla, con continua agitación y enfriamiento, una solución en éter etílico de ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico. Esta mezcla se filtra en la trompa de agua y el residuo se lava con metanol. Se combinan el filtrado y las aguas de lavado metanólicas y se evapora la mezcla a presión reducida; la solución concentrada resultante se acidula, se deja en reposo, se filtra en la trompa de agua y el residuo se recoge en éter de petróleo y se filtra de nuevo, obteniéndose así el ácido deseado.

15                   Un ejemplo simplemente ilustrativo y de ningún modo limitativo de este segundo procedimiento es el descrito a continuación:

20                   En un matraz de tres bocas y 1000 ml de capacidad, provisto de agitador, embudo de decantación y un tubo protector de gel de sílice, se disuelven 46,7 g de hidrocloruro de hidroxilamina en 480 ml de metanol frío. Independientemente se prepara una solución de 56,1 g de KOH en 280 ml de metanol, se calienta a 30°C y se mezcla gota a gota y agitando con la solución de hidroxilamina. Todos los aumentos sucesivos de temperatura durante esta mezcla se evitan enfriando con un baño de hielo. Después de haber agregado la totalidad de la solución de KOH, la mezcla se deja en reposo durante 5 minutos para conseguir la precipitación completa del cloruro potásico.

30                   Independientemente, se disuelven en 100 ml de metanol

1 72,0 g de 2-(4-isobutilfenil)propionato de etilo, obtenido  
por esterificación de ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico con  
etanol y ácido sulfúrico concentrado. La solución obtenida se  
introduce gota a gota en el matraz de reacción, se agita y  
5 se enfría durante 5 horas en un baño de hielo. Después se fil-  
tra en la trompa de agua y el residuo se lava con 50 ml de me-  
tanol en total, las aguas de lavado se agregan al filtrado y  
después la mezcla se evapora en un baño de agua con un evapora-  
dor rotatorio a presión reducida hasta que se obtienen 100-  
10 200 ml de una solución concentrada. Esta solución se vierte  
en un vaso de 200 ml al que se añaden con agitación alrededor  
de 1000 ml de ácido acético 1,25 N. Esta mezcla se deja en  
reposo durante 24 horas y después se filtra en la trompa de  
agua. El filtrado resultante se recoge en 100 ml de éter de  
15 petróleo a 40-60°C con objeto de disolver cualquier posible  
residuo de éster de partida que no haya reaccionado y se fil-  
tra de nuevo. Se obtienen alrededor de 50 g de ácido 2-(4-iso-  
butilfenil)propionhidroxámico, con un punto de fusión de 119-  
121°C en el plato caliente de Kofler.

20 Como ya se ha dicho, el ácido 2-(4-isobutilfenil)prop-  
ionhidroxámico posee marcadas propiedades analgésicas, antipi-  
réticas y anti-inflamatorias.

Sus propiedades analgésicas han sido determinadas:

- 25 a. por el método de las contracciones abdominales de acuerdo  
con Witkin y colaboradores, I. Pharmacol. exp. Ther., 1961,  
133,400;
- b. por el método de Randall L.O. y Selitto I.I., Arch. Int.  
Pharmacodyn., 1957, 111, 409-419.

30

1 a. Método de las contracciones abdominales.

5 Estas contracciones se provocan en ratones suizos macho, con un peso de  $22 \pm 2$  g mantenidos en ayunas durante 18 horas, con agua a placer, por inyección intraperitoneal de 0,1 ml/10 g de una solución de ácido acético al 3 % en volumen. El ácido 2-(4-isobutilfenil)propionhidroxámico, que por razones de brevedad será denominado en lo que sigue G.277, se administra por vía oral, a dosis de 50, 100 y 200 mg/kg de peso corporal, 30 minutos antes de la inyección con ácido acético. El recuento de las contracciones se realiza durante 25 minutos, despreciando las contracciones registradas en los 3 primeros minutos, por el método ciego. Se utilizan grupos de 10 animales cada uno.

15 b. Método de Randall y Selitto

20 En unas ratas macho de la variedad Wistar, con un peso de  $150 \pm 10$  g, mantenidas en ayunas durante 18 horas con agua a placer, se provoca una inflamación inyectando 0,1 ml de una solución acuosa de levadura al 20 % en la región plantar de la pata trasera izquierda. Se mide el umbral de dolor determinando la presión en gramos que, aplicada a la pata, produce la reacción defensiva de la rata. Este umbral se mide en la pata inflamada y en las no inflamadas, al cabo de 1, 2, 3 y 4 horas después de la administración oral de G.277.

25 Propiedades antipiréticas

30 El efecto antipirético (Adams S.S., Hepborn P. y Nicholson I.S., I. Pharmacol., 1968, 20, 305-312) se evalúa en unas ratas macho Wistar con un peso de  $200 \pm 10$  g, mantenidas en ayunas durante 18 horas con agua a placer, en las que se ha producido hipertermia por inyecciones subcutáneas de 2 g/kg de levadura en una solución acuosa al 20 % (corres

1 pondiente a 1 ml de suspensión por 100 g de peso corporal),  
6 horas antes de iniciar el ensayo.

La temperatura se comprueba 1 hora y 10 minutos  
antes de la inyección de levadura, 10 minutos antes y 1, 2  
5 y 3 horas antes de la administración del G.277. Se utilizan  
grupos de 8 ratas.

Propiedades anti-inflamatorias

El efecto anti-inflamatorio se determina sobre ra-  
tas macho Wistar con un peso de 150  $\pm$  10 g, mantenidas en  
10 ayunas durante 18 horas con agua a placer, en cuya pata tra-  
sera se ha inducido un edema por inyección en la región plan-  
tar de los siguientes agentes edemígenos:

- 15 a. Dextrano (Courvoisier S., Ducrot R., Arch. Int. Pharmaco-  
dyn., 1955, 102-33): 0,1 ml de una solución de dextrano  
al 3 %, 30 minutos después de la administración de G.277;
- b. Formalina (Northover B.I. y Subramanian G., Brit. I. Phar-  
macol. 1961, 16, 163): 0,1 ml de una solución al 3 % en  
NaCl al 0,9 % (solución fisiológica), una hora antes de la  
administración oral de G.277;
- 20 c. 5-Hidroxitriptamina (Parratt I.R. y West G.B., Brit. I.  
Pharmacol., 1958, 13-65); 0,1 ml de una solución conteniendo  
5 mg/ml (peso/volumen) en una solución al 0,9 % de NaCl  
(solución fisiológica), 30 minutos después de la adminis-  
tración oral del G.277.
- 25 d. Carragenina (Winter C.A., Risley E.A. y Nuss G.W., Proc.  
Soc. exp. Biol. Med., 1962, III, 544-547): 0,1 ml de una  
solución al 1 %, una hora después de la administración  
oral de G.277.

30 Se realizaron también ensayos utilizando dosis meno-  
res de G.277: en este caso, el edema fué inducido una hora

1 antes de la administración oral de G.277.

5 La intensidad del edema fué medida mediante el instrumento de medida del volumen diferencial tipo "Basile", durante 3 horas a partir de la inyección de los agentes edemígenos (durante 3 horas a partir de la administración del producto cuando el G.277 se ha administrado después de la formación del edema). En estos ensayos se utilizaron grupos de 8 animales cada uno.

Toxicidad

10 La  $DL_{50}$  se ha determinado tanto por vía intraperitoneal como por vía oral sobre ratones suizos macho y hembra con un peso de  $20 \pm 2$  g y sobre ratas Wistar macho y hembra de un peso de  $150 \pm 10$  g. El control de las condiciones generales de los animales se realizó durante 7 días a partir del momento del tratamiento.

15 La  $DL_{50}$  se calcula utilizando el análisis de probit (Luigi Caballi Sforza, Statistical analysis for physicians and biologists, Editores: Boringhieri, Turin, 1961).

20 Además se ha determinado la toxicidad sub-aguda sometiendo unas ratas macho de la variedad Wistar, con un peso de  $150 \pm 10$  g, a un tratamiento continuo durante 20 días, con dosis de 25, 50, 100 y 300 mg/kg/día por vía oral.

Compuesto comparativo

25 En todos los ensayos el G.277 fué evaluado en comparación con el ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico (compuesto que como ya se ha dicho es conocido y está bien descrito en la bibliografía química), a dosis idénticas en mg/kg. Ambos fueron administrados por vía oral en una suspensión al 2 % en goma arábica. Los resultados de los ensayos farmacológicos son los siguientes:

30

1 I. La toxicidad del G.277 administrado parenteralmente es  
del mismo orden de magnitud que la del compuesto compa-  
5 rativo y oscila entre 400 y 650 mg/kg. Por administración  
oral, la toxidad del G.277 es considerablemente menor  
que la del compuesto comparativo y es superior a 2 y 3  
g/kg respectivamente en ratones y ratas.

10 II. El análisis de la intensidad del efecto como función del  
intervalo de tiempo transcurrido entre la administra-  
ción de los compuestos y la medida de los efectos, de-  
muestra que el G.277 actúa más rápidamente que el com-  
puesto comparativo. Esta observación concuerda con las  
realizadas en los ensayos de antipíresis así como en los  
ensayos de analgesia de acuerdo con el método de Ran-  
dall y Selitto y con el del edema de la pata.

15 En el tratamiento de seres humanos, se preven tres  
dosis diferentes de G.277, a saber: 200, 250 y 300 mg. Es-  
tas dosis pueden ser administradas por vía oral, en forma de  
gránulos, cápsulas de gelatina o grageas recubiertas de azú-  
car o por vía rectal, en forma de supositorios, o incluso  
20 tópicamente, como por emulsiones, ungüentos y pomadas.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes

#### REIVINDICACIONES

25 1.- Un procedimiento para la producción de ácido  
2-(4-isobutilfenil)propiohidroxámico, que consiste en añadir,  
agitando y enfriando continuamente, una solución de hidroxí-  
do potásico en metanol a una solución de hidrocioruro de hi-  
droxilamina en metanol y precipitar el cloruro potásico;  
30 agregar a dicha mezcla, agitando y enfriando, una solución  
del éster etílico del ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico;

1 filtrar en la trompa de agua y lavar el residuo con meta-  
nol; agregar las aguas de lavado al filtrado y evaporar.  
la mezcla a presión reducida; acidular la solución concen-  
trada resultante y, después de dejarla en reposo, filtrar-  
5 la en la trompa de agua; recoger el residuo en éter de petró-  
leo y filtrar de nuevo, obteniendo así el ácido 2-(4-isobu-  
tilfenil)propiohidroxámico.

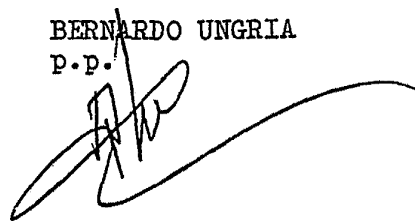
2.- Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
10 " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 2-(4-ISOBU-  
TILFENIL)PROPIOHIDROXAMICO ".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria Descriptiva que consta de diez páginas  
mecnografiadas.

15

Madrid, 18 de Febrero de 1976

BERNARDO UNGRIA  
P.P.



20

25

30