



ESPAÑA

ES 11 16 A1
21 455698
22 FECHA DE PRESENTACION
7 febrero 1977

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 PAIS	
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7C//A6NK	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
54 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la preparaci3n de un nuevo derivado butanolamnico".			
71 SOLICITANTE (S) INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE calle n3 del Poligono Industrial de Santiga, SANTA PERPETUA DE MOGUDA (Barcelona)			
72 INVENTOR (ES) D.Jorge INIESTA PONS			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE D.Pedro SUGRANES FERRER, Ag.Of.Prop.Ind. BARCELONA- c/.Provenza, 304			

16 NOV. 1977

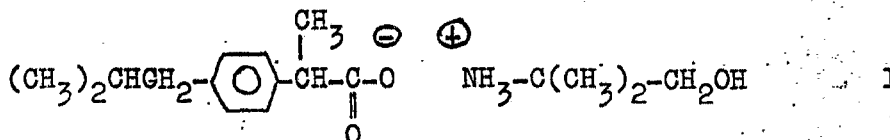
PATENTE DE INVENCION

por "Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado butanolamínico".

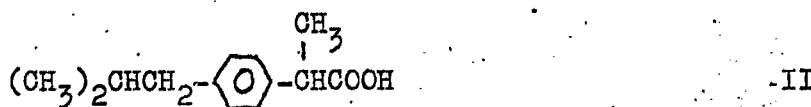
MEMORIA DESCRIPTIVA

5 La presente Patente de Invención corresponde a un derivado del ácido 2-(p-isobutil)fenilpropiónico con una butanolamina, el cual muestra una interesante actividad antiinflamatoria estando además prácticamente exento de efectos ulcerogénicos.

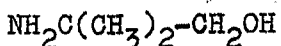
10 Se refiere por tanto la presente Patente de Invención a la obtención de un producto, en concreto el compuesto:



15 que puede obtenerse mediante la reacción del ácido 2-(p-isobutil)fenilpropiónico:



con la butanolamina



III

Según el nuevo procedimiento objeto de esta Pa-
 tente de Invención se hace reaccionar el ácido 2-(p-isobutil)
 5 fenilpropiónico (II), con la butanolamina (III) en el seno
 de un disolvente inerte, que no necesariamente ha de disol-
 ver simultáneamente por completo a ambos participantes en
 la reacción, por ejemplo hexano, ligroina, etc.; lo cual se
 efectúa a unas temperaturas que pueden variar desde las in-
 10 feriores en 30º ó 40º C. a la ambiente hasta las de ebulli-
 ción del disolvente, obteniéndose así el compuesto I, obje-
 to de la presente invención.

Según otro caso particular del procedimiento ob-
 jeto de la presente Patente de Invención, se hace reaccionar
 15 el ácido 2-(p-isobutil)fenilpropiónico II con la butanola-
 mina III en ausencia de disolvente y a temperaturas del
 orden de 105º-260º C. El material conseguido de esta mane-
 ra se obtiene comodamente en elevado grado de pureza ver-
 tiendo la mezcla reaccionante sobre un disolvente apolar
 20 tipo pentano, hexano, bencina, etc., y filtrando la sal
 que separa (es un material idéntico al del tipo I obteni-
 do según el caso particular precedente).

A continuación y a título ilustrativo pero no limitativo se relaciona y detalla la preparación que ejemplifica el proceso de reacción de la butanolamina objeto de la presente Patente de Invención.

5 Ejemplo 1:

Obtención del 2-(p-isobutil)fenilpropionato de (1-hidroximetil-1-metil)etilamonio (llamado ITA-191).

En 50 ml. de hexano se disuelven 5,0 g (0,0242 moles) de ácido 2-(p-isobutil)fenilpropiónico. A esta solución se agregan bajo fuerte agitación 2,2 g. (0,0247 moles) de 2-amino-2-metilpropanol. La agitación se continúa durante una hora. Durante este tiempo van precipitando cristales blancos, los cuales son filtrados y lavados con hexano al finalizar el tiempo indicado.

15 Se obtienen de esta forma 7,1 g. (0,0240 moles) (99%) de un compuesto cristalino blanco p.f.: 100-103º C.

Análisis elemental	% hallado	% calculado
C	69,0	69,1
H	10,1	9,89
20 N	4,56	4,74

IR: (KBr)=bandas fuertes a 3.342, 3.252, 1.641, 1.542, 1.059 cm.⁻¹

RMN (d_6 acetona): τ arilo = 2,76; τ metoxi = 6,36;
 τ metino isopropílico = 6,54;
 τ metileno = 7,49; τ metino isobutílico 8,14;
 τ metilo = 8,58; τ metilos catión 8,77;
 τ metilo gem. anión 9,06

5

Es este por lo tanto, un ejemplo del método para preparar sales entre la butanolamina y el ácido 2-(p-isobutil)fenilpropiónico consistente en ser realizado en disolventes apolares a temperatura ambiente y con rendimientos practicamente cuantitativos.

10

Ejemplo 2:

Obtención del 2-(p-isobutil)fenilpropionato de (1-hidroximetil-1-metil)etilamonio (llamado ITA-191).

En un matraz redondo provisto de refrigerante de reflujo y agitación, se cargan 150 g. (0,727 moles) de ácido 2-(p-isobutil)-fenilpropiónico II, 100 g. (1.100 moles) de la butanolamina III. Esta mezcla se calienta, licua y agita a 105 $^{\circ}$ - 110 $^{\circ}$ C y a los 30 minutos se vierte sobre un litro de hexano, se agita la mezcla reaccionante hasta que ésta alcanza la temperatura ambiente. Se filtran los cristales separados los cuales resultan ser de un material idéntico al obtenido mediante el procedimiento descrito en el ejemplo

15

20

1 (90%) p.f.: 100-103^a C.

Datos Farmacológicos:

5 Se resumen a continuación los resultados farmacológicos que demuestran la buena actividad antiinflamatoria y también la buena tolerancia gástrica de este nuevo fármaco.

La toxicidad del producto llamado anteriormente ITA-191 es menor que la de la fenilbutazona y ligeramente mayor que la del ibuprofen. (Litchfield S.T., Wilcoxon F.J. Pharm. Exp. Therap. 96 99 (1969))

10	<u>Tratamiento</u>	<u>DL₅₀ mg/kg i.p.</u>
	Fenilbutazona	360
	Ibuprofen	660
	ITA - 191	460

15 La actividad antiinflamatoria ha sido valorada provocando en la rata una inflamación inducida por inyección subplantar de 0,1 ml. de suspensión de carragenina al 2% en suero fisiológico (Winter C.A., Riesley E.A. Nuess G.W., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111 544 (1962)).

20 El grado de inflamación ha sido medido por medio de un pletismómetro de mercurio, antes y durante las 6 horas que siguen a la administración del producto. Los productos han sido administrados por vía oral suspendidos en

Tween 80 al 1% y carboximetilcelulosa al 2% en suero fisiológico (10 ml/kg), media hora antes de administrar la carragenina. Se ha buscado el tanto por ciento de actividad antiinflamatoria tomando como valor de referencia el de 100 para la actividad de la fenilbutazona a la dosis de 100 mg/kg. p.o. . Los resultados quedan resumidos en la tabla siguiente:

<u>Tratamiento</u>	<u>Dosis mg/kg p.o.</u>	<u>Actividad anti-inflamatoria</u>
Fenilbutazona	100	100,0
Ibuprofen	100	92,3
10. ITA - 191	100	100,5

De los datos obtenidos, se desprende que el producto conocido con la referencia ya citada ITA - 191, posee buena actividad antiinflamatoria a dosis muy inferiores a las tóxicas y mantiene un buen índice terapéutico.

15 El efecto ulcerogénico ha sido evaluado en rata, sacrificando los animales a las 7 horas de la administración p.o. del producto y midiendo la longitud de las úlceras en milímetros. A la actividad ulcerogénica de la fenilbutazona se le ha asignado el valor 100, la actividad de las
20 otras substancias ha sido cuantificada en relación a este valor. En la tabla siguiente se muestran los resultados.

<u>Tratamiento</u>	<u>Dosis* mg/kg p.o.</u>	<u>Actividad ulcero- génica</u>
Fenilbutazona	200	100,0
Ibuprofen	200	273,2
ITA -191	200	48,6

5 * 20 animales por producto

Puede observarse analizando estos resultados que la tolerancia gástrica es excelente.

En conclusión, el producto conocido como ITA - 191 resulta poseer una buena actividad antiinflamatoria, una
10 pequeña toxicidad y mínima actividad ulcerogénica.

Uso Terapéutico:

Reumatismos, fiebre reumática, tratamiento sintomático de la gripe, hipertemias, artritis, aritis reumatoide, espondilosis, espondilartrosis, gota, gota crónica, gota intermitente, reumatismo articular agudo y crónico, poliartritis, brotes inflamatorios agudos en reumatismo crónico, miositis reumáticas, tortícolis, lumbago, neuritis, neuralgias, ciáticas, emicrania, artrosis, bursutis, tenosinovitis, afecciones reumáticas en general, enfermedad de Bechterew, bronquitis, pleuritis, inflamaciones postoperatorias, cervicoartrosis, espondiloartritis anquilopoiética, periartritis
15 escápulo-humeral.
20

Dosis Terapéuticas:

100-500 mg. 3-5 veces al día.

Datos Galénicos:

5 El nuevo compuesto puede ser administrado en forma de inyectable, cápsula, comprimidos (recubiertos y sin recubrir), jarabes, supositorios y otras formas adecuadas. La especialidad farmacéutica que contiene el compuesto activo, se prepara convenientemente con uno o varios vehículos orgánicos o inorgánicos en cantidades que pueden variar entre 0,1 microgramos y 10 gramos. Entre los vehículos farmacéuticos aceptables, se encuentran por ejemplo, el agua, mezclas de agua y disolventes hidrosolubles tales como alcoholes o aralcoholes de bajo peso molecular, aceites vegetales, polialquilen-
10 glicoles, etilcelulosa carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, avicel, aerosil, estearato magnésico, talco, phar-
15 coat y otros vehículos aceptables. La especialidad farmacéutica puede también contener sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes desintegradores, apelmazantes, emulsificantes, preservadores, humectantes, y otros con acciones específicas especialmente deseables, como por ejemplo polietilenglicoles 200, 300, 400 y 800, carbowax 1000, 1500, 4000 y 10000, ingredientes tamponantes como por ejemplo cloruro sódico, borato sódico, acetato sódico, gluconatos y otros
20 ingredientes convencionales tales como sorbitán monolaurato, trietanolamina oleato, polioxietilen sorbitán monopalmitato,
25 dioctilsulfosuccinato sódico, monotioglicerol, tiosorbitol,

ácido etilendiaminotetracético y otros semejantes. Las dosis del producto farmacéuticamente activo pueden variar entre 100 y 500 miligramos por unidad de administración.

5 Como ejemplos más representativos pero no limitativos, para preparar adecuadas especialidades farmacéuticas conteniendo el principio activo objeto de la presente Patente de Invención se dan los siguientes:

Ejemplo 3:

	ITA 191	250 mg
10	Aerosil ^(R) 200	5 mg
	Estearato magnésico	5 mg
	Talco	45 mg
	Avicel ^(R) PH 101 c.s.p.	500 mg

Ejemplo 4:

15	ITA 191	400 mg
	Aerosil ^(R) 200	15 mg
	Estearato magnésico	15 mg
	Talco	40 mg
	Avicel ^(R) PH 101 c.s.p.	800 mg

20 Ejemplo 5:

	1 cápsula del nº 0	
	ITA 191	250 mg
	Aerosil ^(R) 200	6 mg
	Estearato magnésico	6 mg
25	Avicel ^(R) PH 101 c.s.p.	400 mg

Ejemplo 6:

Cápsula del nº 00

ITA 191 400 mg

Aerosil^(R) 200 2 mg

5 Encompress^(R) c.s.p. 600 mg

En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención, podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

definible como 2-(p-isobutil)fenilpropionato de (1-hidroximetil-1-metil)etilamonio.

2.- Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado butanolamínico según 1, caracterizado porque se puede hacer reaccionar el ácido 2-(p-isobutil)fenilpropiónico con la butanolamina en ausencia de disolvente, a temperaturas que oscilan entre 105 y 210º C., vertiéndose seguidamente sobre un disolvente inerte y filtrando una vez alcanzada la temperatura ambiente, obteniéndose el mismo producto.

10 3.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO BUTANOLAMINICO.

Consta la presente Memoria de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

15

Madrid, 7 de febrero de 1977
INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA
S.A.
p.a.

PEDRO SUGRAÑES FERRER

p. p.


Fdo. Enrique de Vardones