



ES 11 10 A1  
21 457458  
22 FECHA DE PRESENTACION  
1-4-77

**PATENTE DE INVENCION**

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
Int. Cl: <u>C07C 57/30</u>		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL <u>C07C / A61K</u>	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO DE ACIDO FENIL ALCANOICO SUSTITUIDO, CONCRETAMENTE DEL ACIDO 2(4-ISOBUTIL FENIL) BUTIRICO Y DE SUS SALES"

71 SOLICITANTE (S)

JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

MADRID.-Francisco Navacerrada, 62

72 INVENTOR (ES)

D. Rafael JUSTE SESÉ.

73 TITULAR (ES)

La Sociedad.

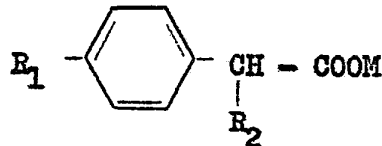
74 REPRESENTANTE

D. José M<sup>o</sup> TORO ARENAL, Agente Oficial.

5.- En la presente memoria descriptiva se declara su invención propia que, como el enunciado expresa, recae sobre un nuevo procedimiento para la obtención de un derivado de ácido fenil alcanico sustituido, concretamente del ácido 2(4-isobutil fenil) butírico y de sus sales, a los efectos de su inscripción y protección registral consiguiente de conformidad con lo determinado en la legislación reguladora de la Propiedad Industrial, para las patentes de invención.

10.- En este tipo de compuestos se han encontrado, como lo demuestran los ensayos farmacológicos y clínicos efectuados, importantes propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, pero sin los efectos secundarios indeseables de composiciones terapéuticas similares, tales como el ácido acetil salicílico, la fenil butazona y los corticoesteroides.

15.- Hemos descubierto que los compuestos de fórmula general I,



I

20.- en los cuales  $R_1$  = isobutil,  $R_2$  = etil y M representa hidrógeno, así como las sales no tóxicas de dicho ácido, tanto inorgánicas como orgánicas, presentan las propiedades anteriormente citadas.

Además, estos compuestos presentan una toxicidad muy baja y no poseen efecto irritante de la mucosa gástrica, aun con tratamientos prolongados y con dosis muy por encima de las terapéuticas.

25.- Debido al bajo punto de fusión del ácido de fórmula I,

este compuesto se administra en cápsulas de gelatina dura, preferentemente bajo la forma de su sal sódica hemihidrato de punto de fusión 189 - 192°C, son sin embargo, útiles también otras sales de metales alcalinos y alcalinotérreos no tóxicas, así como las de bases orgánicas, tales como morfina, piperazina, 2 dimetilamino etanol, etc. Estas sales se obtienen haciendo reaccionar el ácido con las bases correspondientes.

Las mezclas farmacéuticas están previstas principalmente para aplicación oral (cápsulas, grageas o jarabes) o rectal (supositorios), aunque también se pueden utilizar como inyectables.

Una cápsula conteniendo cantidad equivalente a 200-400 mg. del principio activo mezclado con estearato magnésico y pectina es conveniente para su uso, pues se ha comprobado que se disgrega bien en el estómago sin producir irritaciones.

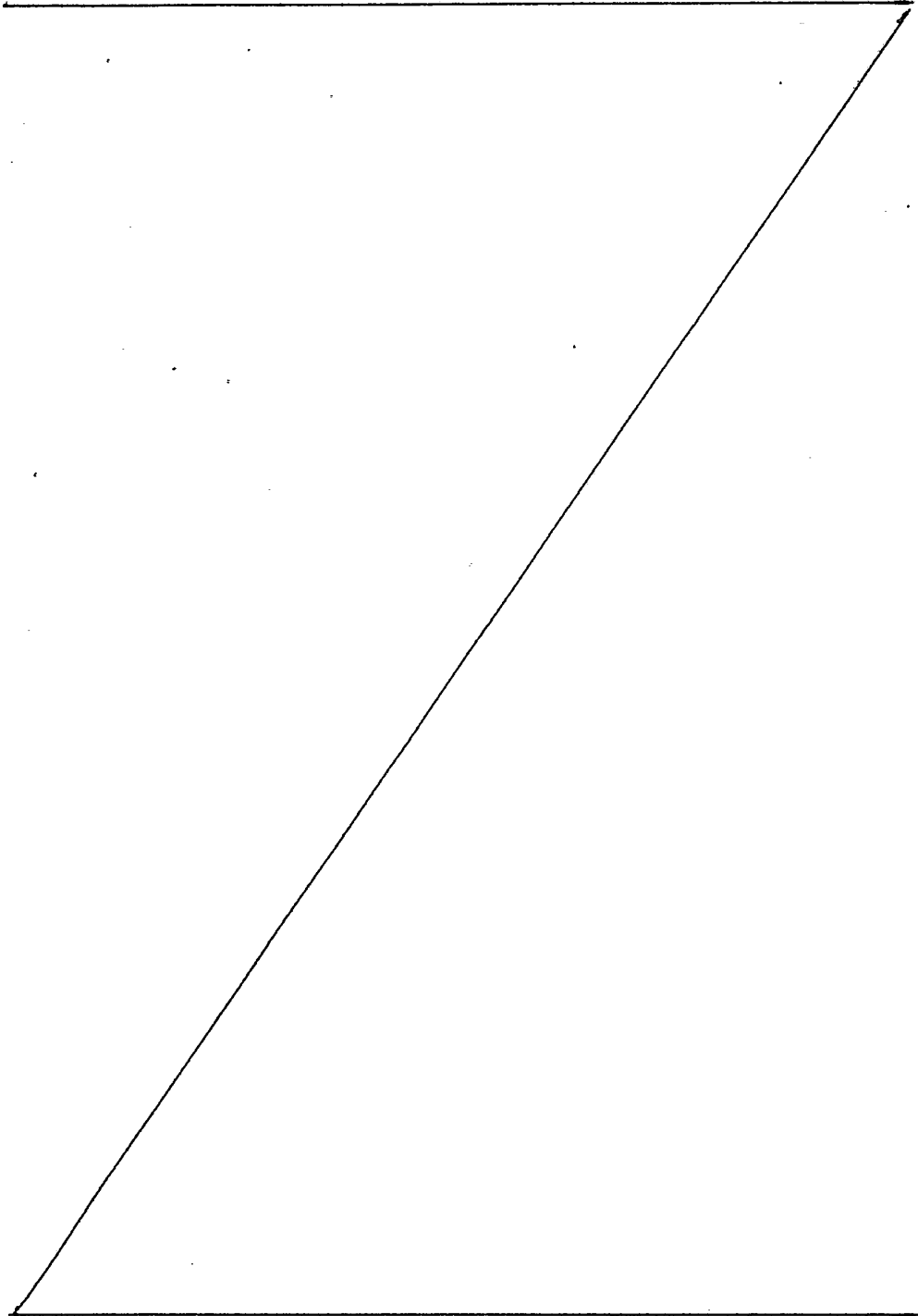
Los líquidos usados en las preparaciones orales pueden contener el principio activo mezclado con edulcorantes y saborizantes.

Los supositorios, que pueden contener el ácido como tal, van formados por el principio activo y gliceridos semi-sintéticos.

El ingrediente activo de la presente invención puede ser también incorporado en composiciones farmacéuticas nuevas, con otros compuestos terapéuticamente activos ya conocidos.

Los resultados de los test farmacológicos, por vía oral, en ratones, empleados para determinar las actividades, así como los datos de toxicidad, se indican a continua-

ción en la Tabla I. En esta tabla, el compuesto activo fue administrado bajo la forma de sal sódica y le nombramos con el nombre genérico admitido por la O.M.S.: BUTIBUFEN.



T A B L A I

	Actividad Antiinflamatoria		Actividad analgésica		Actividad Ulcerogénica	Toxicidad
	Test de la pata de la rata DE <sub>50</sub> (mg/Kg)	Test del granuloma DE <sub>50</sub> (mg/Kg)	Test del plato caliente DE <sub>50</sub> (mg/Kg)	Test del Acido acético DE <sub>50</sub> (mg/Kg)		
Compuesto						
Aspirina	---	---	173.4	120.0	---	---
Fenil Butazona	77.2	264.4	---	---	220.1	540 ± 43
Ibuprofén	92.0	259.7	152.6	52.0	450.0	960 ± 50
Butibufén	111.0	202.2	162.0	64.0	525.5	810 ± 44

DE<sub>50</sub> = Dosis eficaz 50%

DU<sub>50</sub> = Dosis ulcerogénica 50%

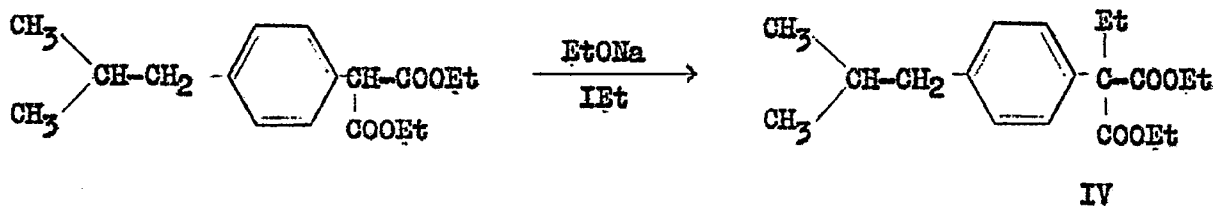
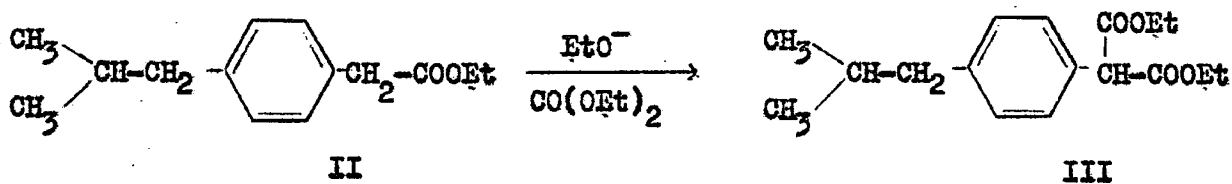
DL<sub>50</sub> = Dosis letal 50%

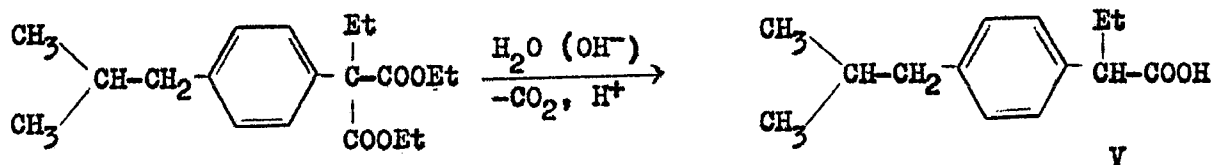
De la tabla anterior se deduce que, tanto el ácido como las sales que constituye la invención, son superiores a la fenil butazona y al ácido acetil salicílico en que muestran una o más de las ventajas siguientes:

- a) Son menos tóxicas.
- b) Tienen una relación terapéutica superior.
- 65.- c) Son menos ulcerogénicas.
- d) Son muy solubles en agua y, por lo tanto, útiles para utilización parenteral.

El procedimiento de obtención del ácido 2(4-isobutil fenil) butírico, que ahora describimos, se efectúa a partir del éster etílico del ácido p-isobutil fenil acético, II, el cual se hace reaccionar en medio básico con carbonato de dietilo, obteniéndose el compuesto III; este diéster se trata con yoduro de etilo y óxido sódico, obteniéndose el 2(4-isobutil fenil)2(etoxi carbonil) butirato de etilo IV, el cual, por hidrólisis alcalina seguida de descarboxilación y nueva hidrólisis, rinde el ácido buscado V.

Para mayor comprensión se indican a continuación los esquemas reaccionantes.





De acuerdo con el esquema reaccionante anterior, el procedimiento de obtención queda totalmente aclarado en el siguiente EJEMPLO:

En un matraz de 1 litro provisto de agitador, embudo de llave, termómetro y columna de destilación (Fenske) se colocan 75 gr. de p-isobutil fenil acetato de etilo y 265 c.c. de carbonato de dietilo. Se calienta la mezcla a 100°C y a esta temperatura se añaden con agitación una solución preparada con 9,3 gr. de sodio metal en 175 ml. de etanol absoluto, en un período de 10-20 minutos.

Después de 1 hora, cuando casi todo el etanol y el carbonato de etilo han destilado y la temperatura ha alcanzado 124°C se suspende la calefacción. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden 33 ml. de ácido acético glacial y 130 ml. de agua.

El éster malónico se extrae con éter etílico, se lava con solución de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  y con agua, se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Mg}$  anhidro y se destila a vacío recogiendo la fracción que pasa entre 177-184°C/6 mmHg. Se obtienen 91 gramos (91.4% de rendimiento).

34,5 gr. del compuesto anterior III, disueltos en 30 ml. de etanol absoluto se añaden con agitación a una solución recientemente preparada de óxido sódico en 90 ml. etanol absoluto a 65°C y bajo corriente de nitrógeno.

Seguidamente se añaden gota a gota 45 gr. de yoduro de etilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Se destilan a vacío el etanol y el exceso de yoduro de etilo y

el residuo se diluye con agua y se extrae con 2 x 100 ml. de éter etílico, se lava con solución de bisulfito sódico al 10% y con agua, y se concentra hasta obtener un producto oleoso.

110.- Este producto bruto se calienta a reflujo con agitación con 75 ml. de NaOH 5N, 40 ml. de agua y 125 ml. de etanol. Después de unos minutos comienza a precipitar un producto blanco y la mezcla se concentra casi a sequedad. El sólido resultante se disuelve en agua y se añade hasta saturación ClNa.

Se filtra el sólido que aparece, se lava con etanol, se disuelve en agua caliente y se acidifica con HCl 1:1 obteniéndose el ácido etil malónico.

120.- Este ácido se calienta a 170-180°C durante veinte minutos en un baño de aceite, observándose desprendimiento de CO<sub>2</sub>. El aceite resultante se disuelve en solución acuosa de NaOH y se filtra.

Se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade ClNa sólido dejándolo en nevera hasta el día siguiente.

125.- Se filtra la sal sódica obtenida y se cristaliza de isopropanol, obteniéndose 19 gr. de producto (71% a partir de III) de punto de fusión 189-193°C (dec.).

130.- Este producto se disuelve en 100 ml. de agua y se añade lentamente HCl (1:1) hasta pH = 1. El producto blanco oleoso que se obtiene se deja enfriar varios días en nevera a -5°C con lo cual solidifica. Una vez sólido se filtra y se cristaliza de éter de petróleo ó n-hexano, obteniéndose cristales blancos de punto de fusión 52-53°C (95% rendimiento), cuyo análisis y características son las siguientes:

	% C	% H	
135.-	Calculado para $C_{14}H_{20}O_2$	76.32	9.15
	Encontrado	76.19	9.14
	I.R. (KBr) $\nu$ , $cm^{-1}$ : 3500-2500(O-H); 1703 (C=O) 935 (O-H fuera del plano)		

Cinco gramos del ácido anterior en 20 ml. de éter anhidro se añaden con agitación a una solución de 3,2 gr. de morfolina en 20 ml. de éter anhidro, y la mezcla se agita durante cinco minutos y se abandona durante una noche en refrigerador, con lo que precipita un sólido blanco, que se separa por filtración y se seca. Esta sal presenta un punto de fusión de 69-71°C y tiene un contenido en nitrógeno del 4,60% en comparación con el teórico 4,56% calculado para  $C_{18}H_{29}O_3N$ .

De forma análoga se preparan las sales con piperazina, 2-dimetil amino etanol y 4-fenil ciclohexil amina.

150.- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, debe hacerse expresa manifestación sobre que, evidentemente, es susceptible de aquellas variantes de orden operatorio que puedan sugerir la aplicación de la técnica y la realización práctica sin que por ello se aparte del ámbito proteccional que se especifica en la nota reivindicatoria.

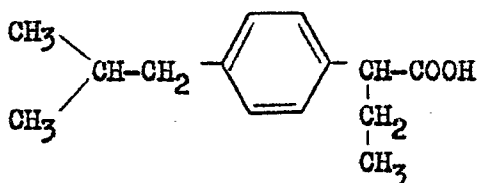
155.-

-----

R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª).- "UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO DE ACIDO FENIL ALCANOICO SUSTITUIDO, CONCRETAMENTE DEL ACIDO 2(4-ISOBUTIL FENIL) BUTIRICO Y DE SUS SALES" de

160.- fórmula:



que se caracteriza porque se hace reaccionar el p-isobutil acetato de etilo, II, con carbonato de dietilo en medio alcalino, obteniéndose de esta manera el p-isobutil fenil malonato de dietilo III, el cual reacciona con etóxido sódico y yoduro de etilo para dar el 2(4-isobutil fenil)2(etoxiocarbonil) butirato de etilo IV, que por hidrólisis y descarboxilación conduce al ácido 2(4-isobutil fenil) butírico buscado, V.

2ª).- "UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO DE ACIDO FENIL ALCANOICO SUSTITUIDO, CONCRETAMENTE DEL ACIDO 2(4-ISOBUTIL FENIL) BUTIRICO Y DE SUS SALES" caracterizado porque el ácido obtenido, según la reivindicación anterior, se hace reaccionar con los hidróxidos de los metales alcalinos o alcalinotérreos, así como con bases orgánicas, tales como morfolina, piperazina 2-dimetil amino etanol y 4-fenil ciclohexil amina, obteniéndose las correspondientes sales.

3ª).- "UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO DE ACIDO FENIL ALCANOICO SUSTITUIDO, CONCRETAMENTE DEL ACIDO 2(4-ISOBUTIL FENIL) BUTIRICO Y DE SUS SALES".

180.-

La presente memoria descriptiva consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de ciento ochenta y tres líneas, incluidas éstas.

Madrid, 1 de Abril de 1.977.-

JOSE M. TORO  
P. P.

Edo. Andrés Borges

