

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	10	457459	10	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			1-4-77		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
Int. Cl: <u>C07C 57/30</u>					

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

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO DE ACIDO FENIL ALCANOICO SUSTITUIDO, CONCRETA- MENTE 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.	

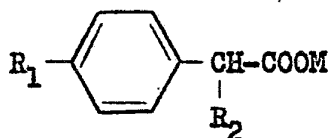
74	REPRESENTANTE
D. José M <sup>a</sup> TORO ARENAL, Agente Oficial.	

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 corticosteroides.

15.-

Hemos descubierto que los compuestos de fórmula general I,



I

20.- en los cuales R<sub>1</sub> = isobutil, R<sub>2</sub> = etil y M representa hidrógeno, así como las sales no tóxicas de dicho ácido, tanto inorgánicas como orgánicas, presentan las propiedades anteriormente citadas.

25.- 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.

- 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 alcali-  
30.- notérreos 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  
35.- 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.

- 40.- 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.

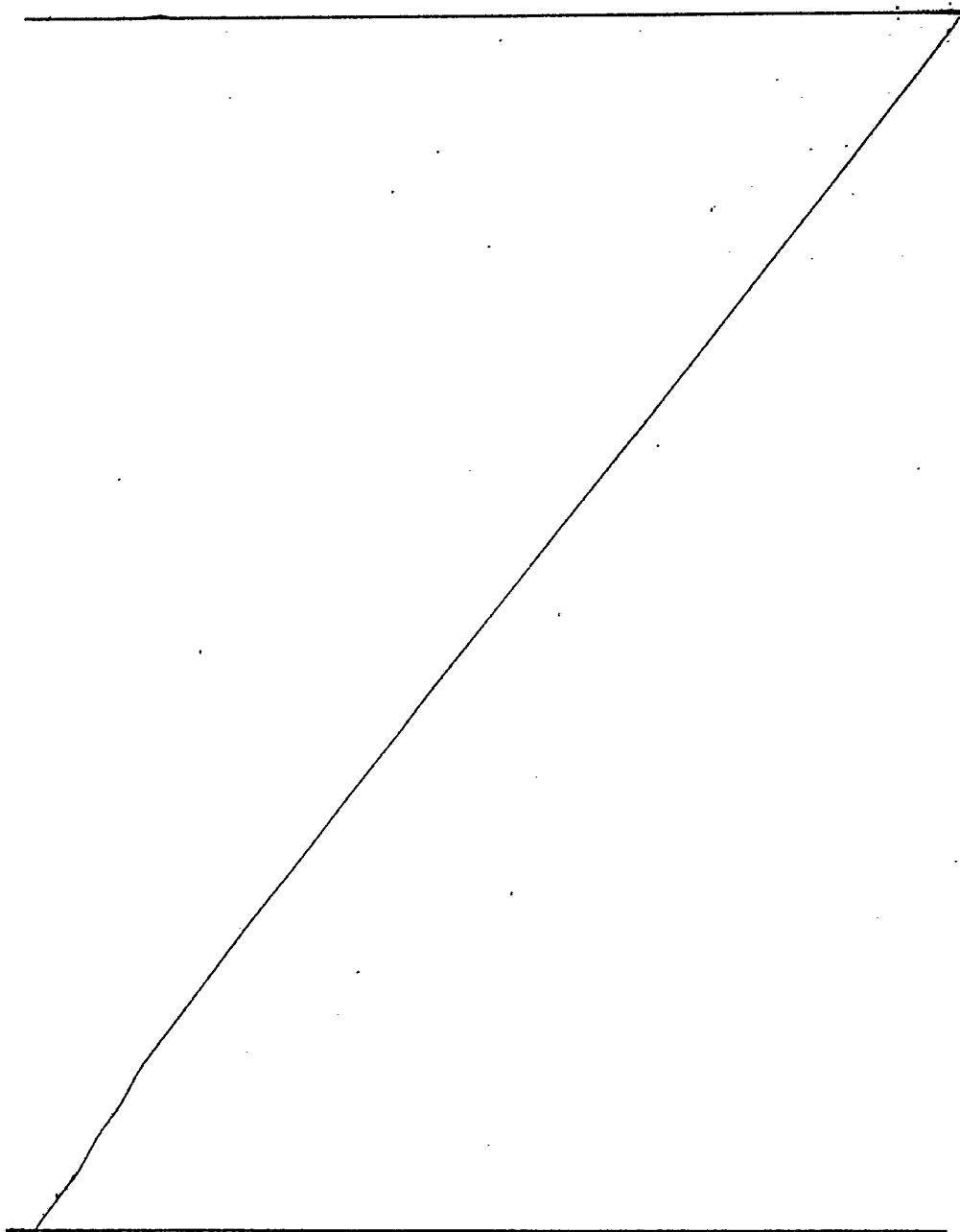
- 45.- Los líquidos usados en las preparaciones orales pueden contener el principio activo mezclado con edulcorantes y saborizantes.

- Los supositorios, que pueden contener el ácido como tal, van formados por el principio activo y gliceridos semisintéticos.  
50.-

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

- 55.- 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 continuación en la Tabla I. En esta tabla, el compuesto activo fué administrado bajo la forma de sal sódica y le nombramos con el nombre genérico admitido por la O.M.S.: **NU-TIBUFEN.**



T A B L A I

Compuesto	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)	DU <sub>50</sub> (mg/Kg)		
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

65.- una o más de las ventajas siguientes:

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

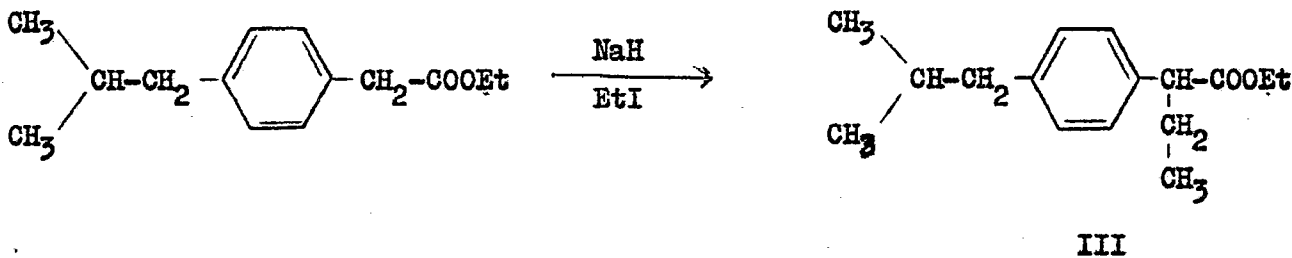
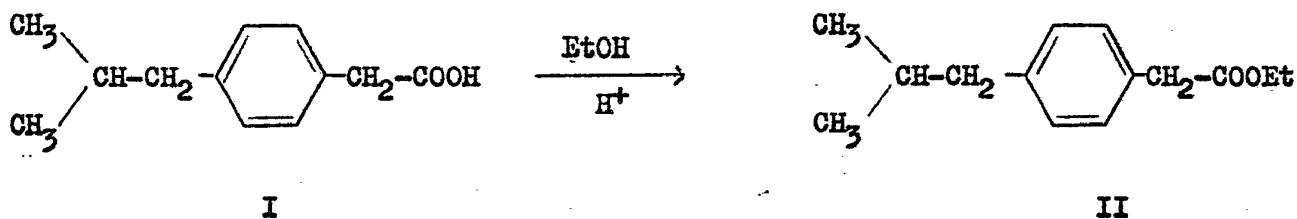
70.-

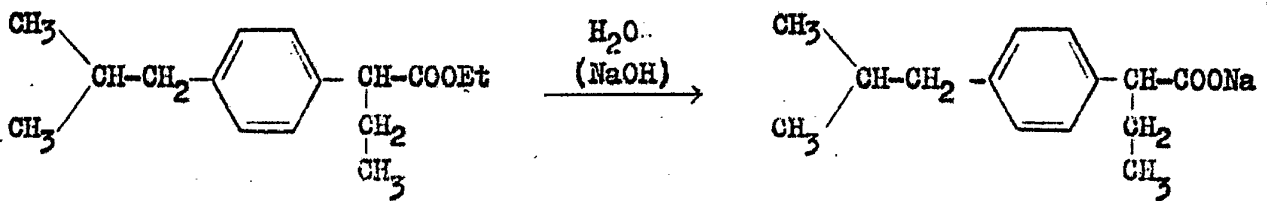
El procedimiento de preparación del ácido 2(4-isobutil fenil) butírico que se presenta, se efectúa a partir del ácido 2(4-isobutil fenil) acético I por reacción con etanol en medio ácido conduciendo al correspondiente éster etílico II,

75.-

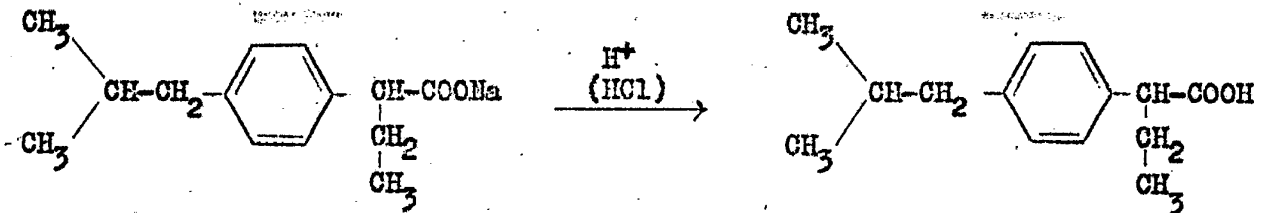
el cual se hace reaccionar con hidruro sódico y ioduro de etilo, obteniéndose el derivado etilado III, que por hidrólisis alcalina rinde la correspondiente sal de metal alcalino IV, la cual se hidroliza por ácido al compuesto buscado V.

El esquema reaccionante se presenta a continuación:





IV



V

80.- y el procedimiento de obtención queda totalmente aclarado en el siguiente EJEMPLO:

En un reactor de 250 ml. se mezclan 15 gr. de ácido p-isobutil fenil acético, 79 gr. de etanol deshidrato ( 100 ml.) y se añaden 3 ml. de ácido sulfúrico concentrado (d=1,

85.- 84), calentándose la mezcla a reflujo durante 4 horas con agitación. Se pone un refrigerante de deskilación recogién-dose todo el alcohol que destila.

Se enfría el residuo líquido que queda y se añaden 50 ml. de agua, se agita la mezcla y se añaden 25 ml. de éter

90.- etílico, se agita y se decanta la capa etérea.

Se hace otra extracción con otros 25 ml. de éter y se unen los extractos etéreos. Se lavan con 30 ml. de solución al 5% de  $\text{CO}_2\text{HNa}$  y luego con agua. Se secan sobre sulfato mag-nésico y se filtra.

95.- Se destila el éter a presión reducida y luego el resi-duo resultante obteniéndose 15,7 gr. de un líquido incoloro que pasa entre 112-115°C/1 mmHg.

Rendimiento: 92%.

100.- En un matraz de 1 litro se colocan 11.5 gr. de hidruro sódico en 200 ml. de dimetil formamida, y se enfría esta mezcla externamente hasta 5°C, añadiéndose después 50 gr. del éster anterior.

105.- A continuación y lentamente se añaden 42 gr. de yoduro de etilo. Cuando se ha completado la adición se agita la mezcla y se calienta a 90-95°C durante 3 horas.

Al cabo de este tiempo se enfría de nuevo la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añaden con agitación vigorosa una mezcla de 70 ml. de diclorometano y 70 ml. de agua.

110.- Se filtra la capa orgánica, se lava con solución acuosa de tiosulfato sódico y agua y se seca sobre  $SO_4Mg$  anhidro. Se filtra y se destila a presión reducida, obteniéndose 52.5 gr. (92%) del 2(4-isobutil fenil) butirato de etilo p.e. 98-105°C/0,5 mmHg.

115.- Una solución de hidróxido sódico (24 gr.) en 73 ml. de agua se añade sobre una mezcla agitada de 50 gr. del compuesto anterior en 50 ml. de etanol absoluto. Se calienta la solución a reflujo durante 6 horas, al cabo de las cuales se elimina el etanol por destilación. Al enfriar aparece un precipitado blanco que se disuelve al añadir 150 ml. de agua.

120.- La solución obtenida se filtra y se añade  $ClNa$  sólido hasta precipitación total de la sal sódica del ácido 2(4-isobutil fenil)butírico. Esta sal se filtra y se cristaliza de isopropanol, obteniéndose de esta manera 43 gr. de producto

125.- (88% rendimiento) de punto de fusión 188-191°C (dec.).

Veinticinco gramos de esta sal se disuelven en 100 ml. de agua y se añade lentamente  $HCl$  (1:1) hasta  $pH = 1$ . El producto aceitoso que se obtiene se mantiene en nevera hasta que

solidifica. Este producto se filtra y se cristaliza de éter de petróleo obteniéndose un rendimiento del 95% en un producto blanco cristalino con un punto de fusión de 50-52°C, cuyo análisis elemental es el siguiente:

130.-

	% C	% H
Calculado para $C_{14}H_{20}O_2$	76.32	9.15
Encontrado	76.19	9.14

135.-

I.R. (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3500-2500 (OH); 1708 (C=O); 935  
(OH 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  $C_{18}H_{29}O_3N$ .

140.-

145.-

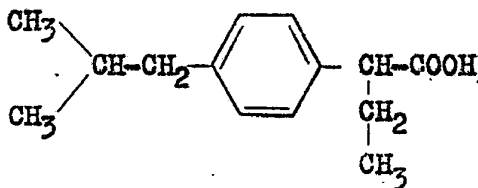
De forma análoga se preparan las sales con piperazina, 2-dimetil amino etanol y 4-fenil ciclohexil amina.

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.

150.-

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

155.- 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 fórmula



150.- que se caracteriza porque se hace reaccionar el p-isobutil fenil acetato de etilo II con hidruro sódico y ioduro de etilo, empleando dimetil formamida como disolvente, obteniéndose de esta manera el éster III, el cual es hidrolizado al ácido 2(4-isobutil fenil) butírico.

165.- 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 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.

170.- 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".

La presente memoria descriptiva consta de diez hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de ciento setenta y siete líneas, incluidas éstas.

Madrid, 1 de Abril de 1.977.-

JOSÉ M. TORO

P. P.

Fdo.º Andrés Borges