

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

5 DIC. 1978

ES

NUMERO  
464502

A1



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

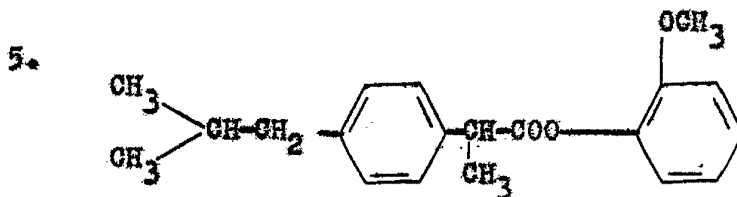
FECHA DE PRESENTACION

PATENTE DE INVENCION

|  |  |   |
|--|--|---|
| 50 PRIORIDADES:  |  |   |
| 51 NUMERO  | 52 FECHA                                     | 53 PAIS                                       |
|  |  |   |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD   | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07C//A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA          |
| 54 TITULO DE LA INVENCION<br><br>"PROCESO PARA LA PREPARACION DE F-ISOBUTIL-HIDRATROPATO DE GUAYACOL".               |  |   |
| 71 SOLICITANTE (S)<br>La Sociedad Anónima Italiana:<br>AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A. |  |   |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br>Via Amelia, 70<br>ROMA (Italia).  |  |   |
| 72 INVENTOR (ES)<br>1.- Leandro Baiocchi } italianos.<br>2.- Bruno Silvestrini }                                     |  |   |
| 73 TITULAR (ES)  |  |   |
| 74 REPRESENTANTE<br>D. Francisco GARCIA CABRERIZO.   |  |   |
|  |  | S/REF.: EL/mf/8309<br>N/Ref.: O.G. 33.570/AV. |

POOR  
QUALITY

La presente invención se refiere a un proceso para obtener un nuevo producto cuyo nombre es p-isobutil-hidratropato de guayacol de fórmula (I)



(I)

10. El proceso de acuerdo con la invención se caracteriza por el hecho de que se condensa el cloruro de p-isobutil-hidratropilo con guayacol en presencia de catalizadores ácidos.

15. La sustancia (I) está dotada de actividad analgésica, anti-inflamatoria, anti-pirética, antiséptica y expectorante en los animales de laboratorio.

Debido a su baja toxicidad y a su amplio espectro de utilización farmacológica, su uso en la terapia humana puede ser considerado para condiciones inflamatorias de las vías respiratorias (bronquitis aguda y crónica, etc.) a dosis diarias del orden de 0,5-2,5 gr. De acuerdo con la presente invención, se prepara (I) partiendo del cloruro de p-isobutil-hidratropilo y guayacol en presencia de un catalizador ácido (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ácido p-toluenosulfónico, etc.). Se ha tratado de realizar preparaciones más convencionales y diferentes del compuesto mismo pero ninguna de ellas ha sido considerada interesante desde el punto de vista práctico así como por sus bajos rendimientos (acción del cloruro de p-isobutil-hidratropilo sobre el guayacol de sodio) o por los excesivos pasos que es preciso realizar (transesterificación de un éster de ácido p-isobutil-hidratrópico o me-

20.

25.

30.

tilación del derivado hidroxil correspondiente en (I).

- El siguiente ejemplo, no limitativo, permitirá --  
 ilustrar la invención: Se agita durante 24 horas, a tempera-  
 tura ambiente, una mezcla que contiene cloruro de p.isobutil-  
 5. hidratropilo (21,5 gr), guayacol (8,4 gr) y una gota de --  
 $H_2SO_4$  concentrado, y luego durante 30 minutos más en un ba-  
 ño de agua. Después de enfriar la mezcla, se extrae con éter  
 y se lava con una solución de bicarbonato sódico y luego --  
 con agua. El residuo obtenido después de retirar el disol-  
 10. vente es destilado. Punto de ebullición  $190^{\circ} C/0,5 \text{ mm/Hg.}$  -  
 Rendimiento 21 gr.

El producto se cristaliza mediante reposo. Punto  
 de fusión  $35-36^{\circ} C$ . NMR ( $CDCl_3$ , TMS como norma interna) es-  
 pectro:

15. Multiplete entre 6,70 y 7,50  $\delta$  (8H) (protones ar-  
 máticos).  
 Cuartete centrado a 3,95  $\delta$  (1H) Ar-CH- $CH_3$   
 Singulete a 3,60  $\delta$  (3H)-OCH $_3$   
 Doblete centrado a 2,45  $\delta$  (2H) Ar-CH $_2$ -CH  
 20. Doblete centrado a 1,57  $\delta$  (3H) CH $_3$ -CH  
 Multiplete entre 1,5 y 2,2  $\delta$  (1H)-CH $_2$ -CH  $\begin{matrix} CH_3 \\ \diagup \\ CH \\ \diagdown \\ CH_3 \end{matrix}$   
 Doblete centrado a 0,90  $\delta$  (6H)  $\begin{matrix} CH_3 \\ \diagup \\ CH \\ \diagdown \\ CH_3 \end{matrix}$

Espectro I.R. (película)  $\checkmark$  C=O =  $1760 \text{ cm}^{-1}$

25.

#### N O T A

- La Patente de Invención que se solicita por vein-  
 te años para España de acuerdo con la vigente legislación,  
 deberá recaer sobre: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE P.ISO  
 BUTIL-HIDRATROPATO DE GUAYACOL", según las características  
 30. esenciales de las siguientes:

REIVINDICACIONES

- 1<sup>a</sup>.-- Proceso para la preparación de p.isobutil-hi-  
dratropato de guayacol, caracterizado por agitar durante -  
24 horas a temperatura ambiente y sucesivamente 30 minutos  
5. a baño de maría hirviente una mezcla de 1,2 moles de cloru-  
ro de p.isobutil-hidratropoilo y de 1 mol de guayacol en --  
presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico con-  
centrado, enfriando la mezcla y extrayéndola con disolvente  
adecuado, lavando la solución con álcali acuoso diluido y -  
10. después con agua, concentrándola hasta su secamiento y des-  
tilando el residuo en el vacío de la bomba de aceite.

2<sup>a</sup>.-- "PROCESO PARA LA PREPARACION DE P.ISOBUTIL-  
HIDRATROPATO DE GUAYACOL".

- Según queda sustancialmente descrito en la presen-  
15. te memoria que consta de tres hojas escritas a máquina por  
una sola cara.

Madrid, 25 NOV. 1977

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ARZELI  
NI FRANCESCO A.G.R.A.F. S.p.A.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P.P.

Firmado: M.<sup>a</sup> Dolores Jorquera