

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

468683

19 ES	20 A1	NUMERO 468.683
		FECHA DE PRESENTACION 10 Abril 1.978

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

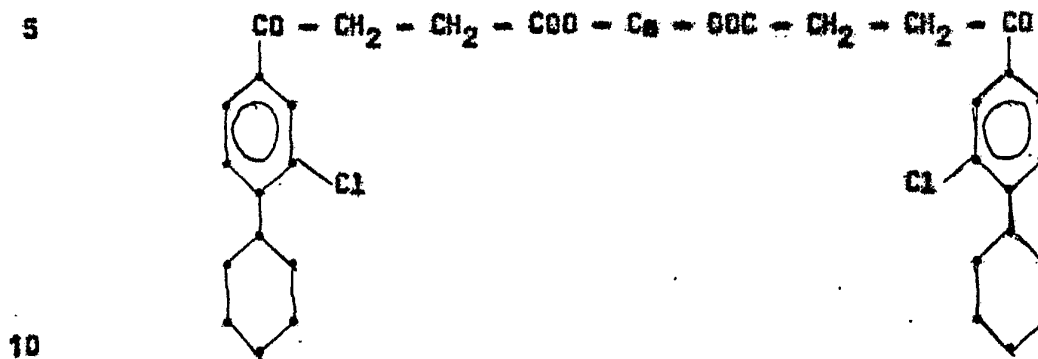
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7C//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DEL BUCLOXATO CALCICO"		
71 SOLICITANTE (S) LABORATORIO EMYFAR, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Unificación 22-24 - HOSPITALET DE LLOBREGAT (BARCELONA)		
72 INVENTOR (ES) 1). D. Clemente Botet Granada 2). D. Manuel López Peinado.		
73 TITULAR (ES) La misma solicitante		
74 REPRESENTANTE D. Pablo Agudo Obregón		

"PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DEL BUCLOXATO CALCICO".

Memoria descriptiva

La presente patente de invención se refiere a un procedimiento de síntesis del bucloxato cálcico o sal cálcica del ácido (4-ciclohexil-3-cloro-fenil) 4-oxo-1-butírico, cuya fórmula desarrollada es:



El producto cuyo procedimiento de síntesis es objeto de la presente patente es un medicamento de nueva constitución química dotado de notables propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Tiene una eficacia similar a otros analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos potentes con una tolerancia notablemente superior.

15

Se puede utilizar por vía oral y parenteral en medicina humana y veterinaria.

La síntesis del bucloxato cálcico se lleva a cabo en un proceso de tres etapas, tal como se describe a continuación.

20

ción.

1) Reacción de anhídrido succínico con fenilciclohexano en medio anhidro

25 Un mol de anhídrido succínico y un mol de fenilciclohexano se disuelven en 500 ml de triclorometano. Esta solución se calienta a 60° y se añade poco a poco sobre 2 moles de tricloruro de aluminio anhidro, contenido en un matraz provisto de refrigerante de reflujo. De esta forma se obtiene el ácido (4-ciclohexil-fenil)-4-oxo-1-butírico (Compuesto I).

30

2) Cloración del ácido (4-ciclohexil-fenil)-4-oxo-1-butírico

A la solución anterior del compuesto I, conteniendo tricloruro de aluminio en exceso, se añaden gota a gota, durante cinco horas, 1,5 moles de cloro líquido. A continuación se enfría con hielo y se trata con 200 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se mantiene la temperatura a 0° C y se agita constantemente durante 12 horas. Se separan la fase acuosa que se lava con dos porciones de 100 ml de triclorometano y la fase orgánica que se lava con solución de fosfatos a pH= 6,5. Las fases orgánicas se reúnen y llevan a sequedad al vacío en rotavapor a 40° C. Con ello se obtiene el ácido (4-ciclohexil-3-clorofenil)-4-oxo-1-butírico. (Acido buclórico) (Compuesto II).

35

40

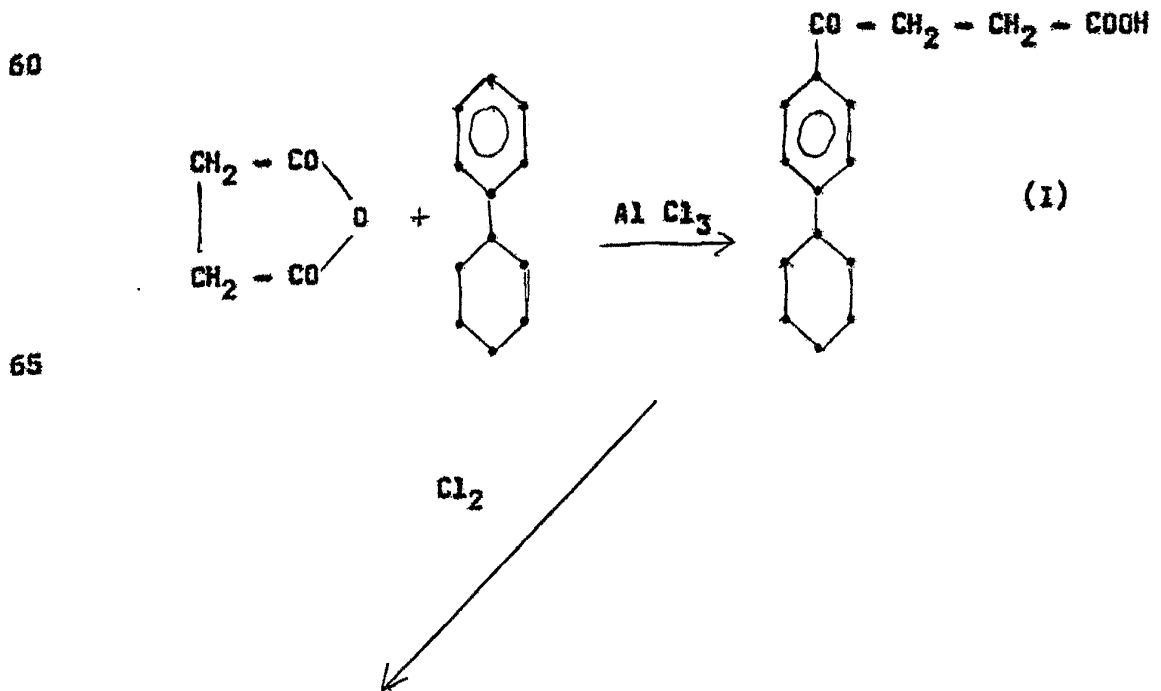
45

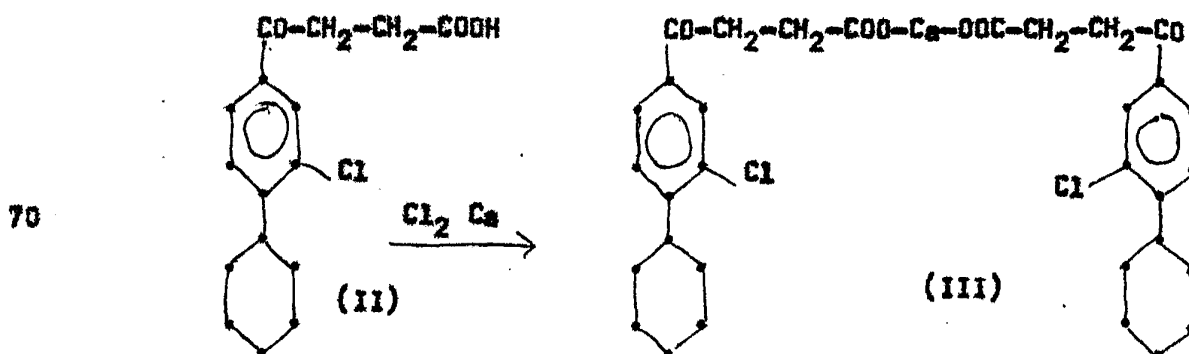
3) Formación de la sal cálcica:

Un mol de ácido buclóxico (compuesto II) se agita con 500 ml de etanol del 30%. Se añaden algunas gotas de solución de fenolftaleína y se neutraliza con hidróxido sódico 1 N. A continuación se trata con 1 mol de cloruro cálcico en solución acuosa del 5%, añadido gota a gota. El precipitado se separa por filtración en un filtro buchner y se lava con tres porciones de 100 ml de agua fría.

El rendimiento global del proceso es aproximadamente de un 50-60%.

Para mayor comprensión del procedimiento descrito en la presente patente de invención se expone a continuación el esquema general del proceso de síntesis:





75 En la ejecución práctica del objeto de la presente invención podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

REIVINDICACIONES

80 1). Procedimiento de síntesis del bucloxato cálcico, o sal cálcica del ácido (4-ciclohexil-3-cloro-fenil) 4-exo-1-butírico, caracterizado por hacer reaccionar anhídrido succínico con fenilciclohexano en medio anhidro, posterior cloración del compuesto con gas cloro en exceso, en ebullición y agitación durante un mínimo de 6 horas y con ácido clorhídrico concentrado, después de haber enfriado la mezcla a 0°C y mantenido la agitación hasta 12 horas, y reacción final en medio neutro con cloruro cálcico.

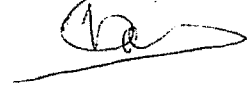
85

2). "PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DEL BUCLOXATO CALCICO".

Esta memoria

Consta de 5 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 10 de Abril de 1.978

A handwritten signature in dark ink, consisting of a stylized, cursive name that appears to be 'Ca' or similar, written over a horizontal line.