



## FENILBUTIRATOS EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES POCO FRECUENTES (EPoF): Síntesis y Caracterización



### AUTORES

Suchetti, Laura F.; Foray, Gabriela; Rustán, Marcelo F.; Rizzi, Ana C.; Dabbene, Viviana G.; Herrero, María J.; Quinzio, Eugenia L.; Parizek, Pedro; Álvarez, Francisco; Lorenzo, Mariana I.; Tempesti, Tomás; Ferrayoli, Carlos G.

### INSTITUCIONES

**CEPROCOR** (Centro de Excelencia en Productos y Procesos). Complejo hospitalario Sta. María de Punilla, Córdoba, Argentina.  
**INFIQC (CONICET)**, Dpto. de Química Orgánica, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, Córdoba, Argentina.

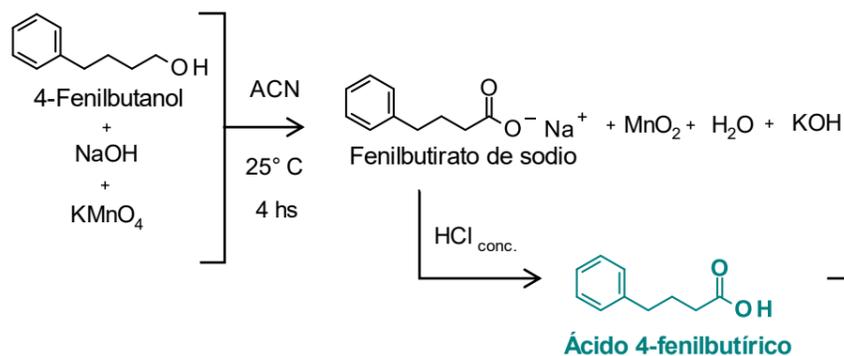
### INTRODUCCIÓN

Los trastornos del ciclo de la urea (UDCs) son enfermedades genéticas poco frecuentes (EPoF), cuyo defecto enzimático provoca acumulación de amonio y glutamina, causando graves alteraciones neurológicas. (Thoene, 1999).

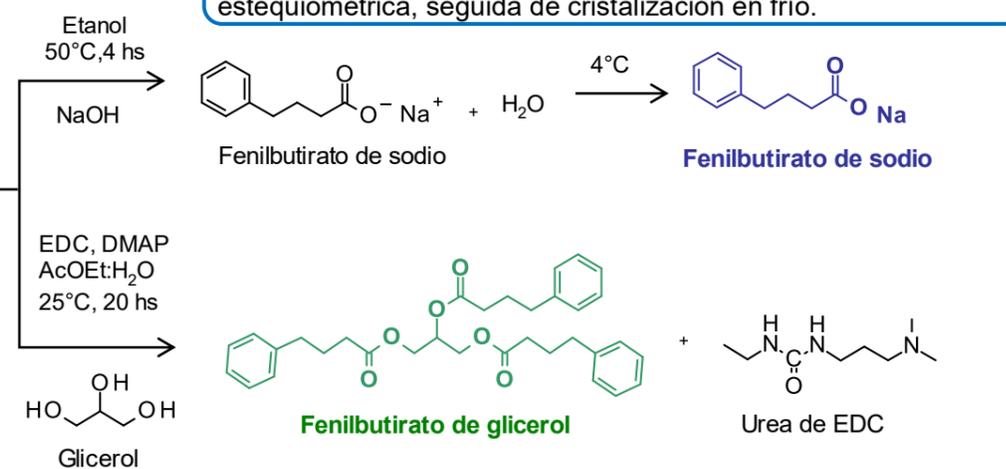
El tratamiento actual incluye Fenilbutirato de sodio (FBS) y Fenilbutirato de glicerol (FBG), profármacos del ácido 4-fenilbutírico, que permiten la eliminación alternativa de nitrógeno. Sin embargo, su alto costo y la necesidad de importación en Argentina dificultan el acceso.

El objetivo de este trabajo fue optimizar la síntesis de FBS y FBG a escala laboratorio para su posterior escalado piloto.

### DESARROLLO

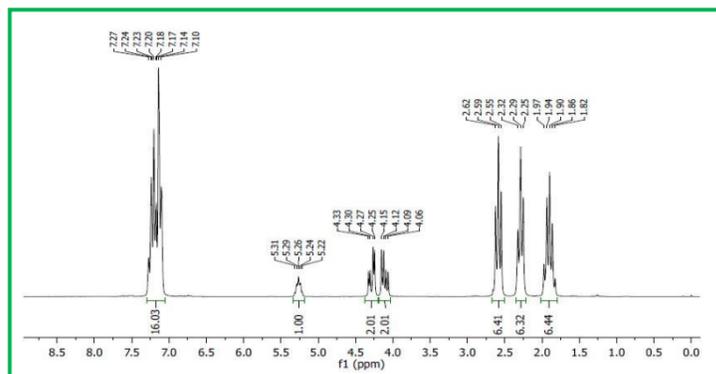
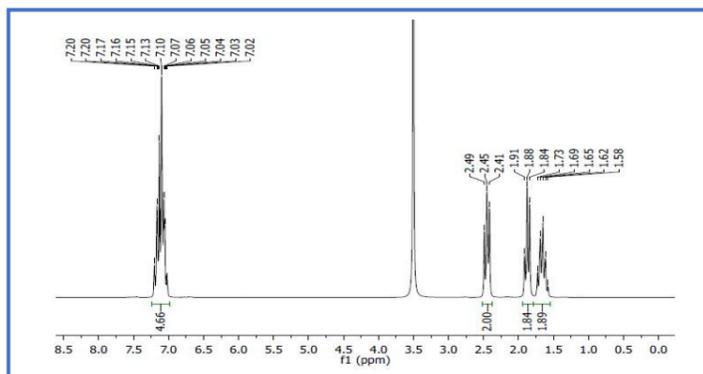


**Síntesis del ácido 4-fenilbutírico (AFB):** se realizó por oxidación del 4-fenilbutanol con permanganato de potasio en medio básico. El producto obtenido se purificó mediante cristalización en ácido clorhídrico concentrado. (Tojo & Fernández, 2007)



**Síntesis de Fenilbutirato de glicerol (FBG):** reacción del AFB con N-etil-N-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) como agente de acoplamiento y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador. La purificación se efectuó mediante filtración del crudo de reacción sobre una porción de sílica gel (3 veces la masa del crudo), empleando como eluyente una mezcla de heptano/AcOEt 90:10. (Suchetti et al., 2024)

### RESULTADOS



Mediante síntesis química, el FBS se obtuvo como un sólido blanco con una pureza superior al 99% determinada por HPLC. Por su parte, el FBG se obtuvo como un líquido viscoso incoloro con una pureza superior al 99%.

Ambos compuestos fueron caracterizados por espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$ , COSY y HMQC) e Infrarrojo con Transformada de Fourier (FTIR), lo que permitió confirmar sus estructuras químicas. En el caso del FBS, los estudios complementarios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Difracción de Rayos X (DRX) establecieron un punto de fusión de 228 °C y corroboraron su naturaleza cristalina.

### CONCLUSIÓN

Se optimizó la síntesis de FBS y FBG a escala laboratorio, estableciendo procesos eficientes y reproducibles que permiten su posible escalado. La producción local de estos compuestos podrá contribuir a reducir costos, mejorar el acceso y fortalecer las opciones terapéuticas nacionales para EPoF.

#### Referencias:

- Thoene, J. G. (1999). Treatment of urea cycle disorders. *The Journal of pediatrics*, 134(3), 255-256.  
Tojo, G., & Fernández, M. (2007). Oxidation of primary alcohols to carboxylic acids. *A Guide to Current Common Practice*, 132, 1-115.  
Suchetti, L., Foray, G., Tempesti, T. C., & Ferrayoli, C. (2024). An Alternative Pathway for the Synthesis of Glycerol Phenylbutyrate. *ChemistrySelect*, 9(4), e202304021.

