



CERTIFICADO DE ADICION

19 ES	21	NUMERO	444.634	10 A2
	22	FECHA DE PRESENTACION		



30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D // A61K	396473

64 TITULO DE LA INVENCIÓN

"MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 396.473, por PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ISOINDOLINA"

71 SOLICITANTE (S)

CARLO ERBA, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

MILAN (Italia)

72 INVENTOR (ES)

Pier Nicola GIRALDI, Giuliano NANNINI, Willy LOGEMANN, Raffaele TOMMASINI, Ada BUTTIGNONI, Giovanni BIASOLI.

73 TITULAR (ES)

CARLO ERBA, S.p.A.

74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

"Iscoindoline derivatives"



C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I O N

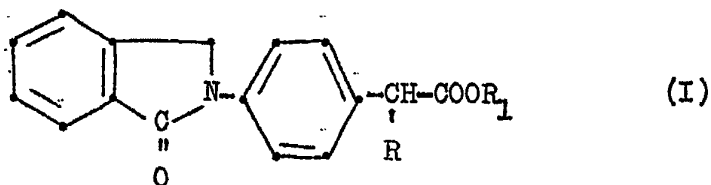
por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 396.473,
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ISOIN-
DOLINA", a favor de la firma italiana CARLO ERBA S.p.A., re-
sidente en MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

En la patente española nº 396.473 se describe la
preparación de nuevos derivados de iscoindolina dotados de
actividad analgésica y anti-inflamatoria de la fórmula ge-
neral siguiente:

5.



en la que

10. R es un miembro que se elige del grupo cons--



tituido por hidrógeno y alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y

R₁ es un miembro que se elige del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior con

5. 1 a 4 átomos de carbono y un grupo de la

fórmula general $-(CH_2)_n-N \begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$, donde n es

1 o 2 y R₂ y R₃ se eligen independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo

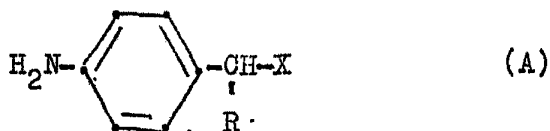
10. inferior de 1 a 4 átomos de carbono,

asi como las sales de los compuestos de la fórmula general (I), en donde R₁ es hidrógeno, con bases aceptables en farmacia, y las sales del compuesto de la fórmula general (I),

15. en donde R₁ es un grupo $-(CH_2)_n-N \begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$ con ácidos aceptables en farmacia.

En la patente, antes citada la preparación de los compuestos de la fórmula (I) se lleva a cabo haciendo reaccionar ftalida, tioftalida o aldehido ftálico con un compuesto de la fórmula (A)

20.



en donde

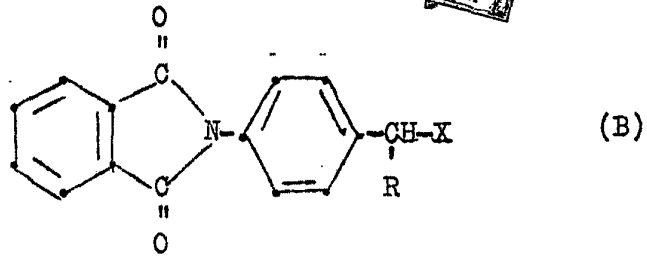
25. R tiene el significado antes indicado y

X es carbalcoxilo o ciano,

o reduciendo un compuesto de la fórmula (B)



5.



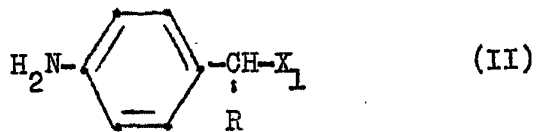
en la que

R y X tienen el significado antes indicado,

10. cuyo compuesto se prepara a su vez haciendo reaccionar anhídrido ftálico, ácido ftálico o ésteres ftálicos con un compuesto de la fórmula (A).

15. En todos los casos es necesaria una etapa de saponificación adicional para obtener los compuestos de la fórmula (I) en donde R₁ es hidrógeno, que son los compuestos mas activos.

20. Ahora se ha descubierto ahora - y ello es el objeto del presente invento - que un compuesto de la fórmula (I), en donde R₁ es hidrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar ftalida, tioftalida o aldehído ftálico con un compuesto de la fórmula (II)



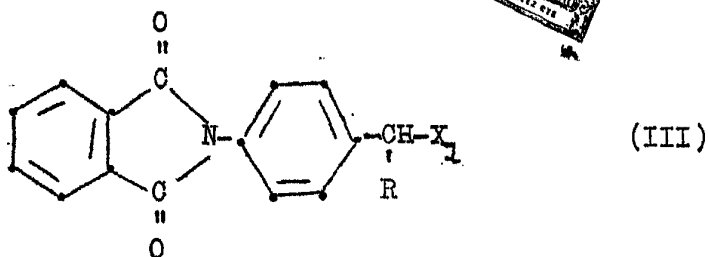
25.

en la que

R tiene el significado antes indicado y

X₁ es carboxilo,

o reduciendo un compuesto de la fórmula (III)



5.

en la que

R tiene el significado antes indicado y

X₁ es carboxilo,

10.

evitando de este modo la etapa de saponificación adicional y obteniéndose, por consiguiente, superior rendimiento y ahorro de tiempo y costes.

15.

El compuesto de la fórmula (III) puede prepararse, también en este caso, haciendo reaccionar anhídrido ftálico, ácido ftálico o ésteres ftálicos con un compuesto de la fórmula (II). Por ejemplo, la reacción entre aldehído ftálico y el compuesto de la fórmula (II) puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida a una temperatura comprendida entre unos 80 y unos 120°C, mientras que la reducción del compuesto de la fórmula (III) puede llevarse a cabo, por ejemplo, con zinc y ácido sulfúrico a la temperatura de reflujo.

20.

La preparación del compuesto de la fórmula (III) puede llevarse a cabo sustancialmente tal como se ha descrito en la patente antes citada para el compuesto en donde X es carbalcoxilo o ciano.

25.

Evidentemente, los compuestos de la fórmula general (I), en donde R₁ es hidrógeno, pueden opcionalmente esterificarse o salificarse para obtener los compuestos de la fórmula (I), en donde R₁ es distinto de hidrógeno, o las

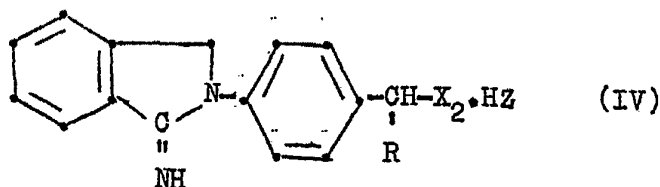


sales con ácidos o bases aceptables en farmacia, tal como se ha descrito anteriormente.

5. Estas etapas opcionales pueden llevarse a cabo siguiendo métodos convencionales, tal como ya se ha expuesto en la patente N^o 396.473.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R₁ es hidrógeno, pueden prepararse también tratando un compuesto de la fórmula (IV)

10.



15. en donde

R tiene el significado antes indicado,
X₂ es carboxilo, carbaloóxilo o ciano y
Z es un átomo de halógeno distinto de bromo,

20. con bases o ácidos apropiados. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, con KOH o K₂CO₃ o H₂SO₄ concentrado, a una temperatura comprendida entre unos 75 y unos 180°C.

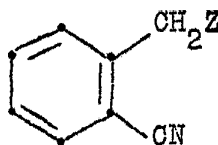
25. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R₁ es hidrógeno, que se obtienen de este modo pueden, tal como se ha indicado antes, esterificarse o salificarse opcionalmente para obtener los compuestos de la fórmula (I), en donde R₁ es distinto de hidrógeno o las sales con ácidos o bases aceptables en farmacia.

El compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse



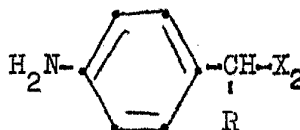
haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

5.



con un compuesto de la fórmula

10.



en donde Z, R, X₂ tienen el significado antes indicado.

Los ejemplos que siguen ilustran, pero no limitan, el presente invento.

15.

EJEMPLO 1.

20.

Se adiciona, en el curso de una hora, ácido alfa-(4-aminofenil)-propiónico (3,3 g; 0,02 moles), disuelto en dimetilformamida (200 cc), a una solución de aldehído ftálico (2,94 g; 0,022 moles) suspendido en dimetilformamida (150 cc) y calentada a 100°C. Se agita de nuevo la mezcla durante 5 horas a 100-105°C, se evapora el disolvente bajo vacío y se trata el residuo con agua para obtener 1-oxo-2-{p-[(alfa-metil)-carboximetil]-fenil}-isoindolina (5,56 g; rendimiento = 99%), punto de fusión 213-214°C.

25.

Procediendo de modo análogo se obtienen los compuestos siguientes:

1-oxo-2-[p-(carboximetil)-fenil]-isoindolina, punto de fusión 208-209°C,

1-oxo-2-{p-[(alfa-etil)-carboximetil]-fenil}-isoindolina,



- de punto de fusión 180-182°C,
- 1-oxo-2- $\left\{ \text{p-}[(\text{alfa-propil})\text{-carboximetil}]\text{-fenil} \right\}$ -isoindolina,
- de punto de fusión 160-162°C,
- 1-oxo-2- $\left\{ \text{p-}[(\text{alfa-butil})\text{-carboximetil}]\text{-fenil} \right\}$ -isoindolina,
5. de punto de fusión 145-147°C.

EJEMPLO 2.

- Se adiciona anhídrido ftálico (22,2 g; 0,15 moles) a ácido alfa-(4-aminofenil)-propiónico (16,5 g; 0,1 mol) disuelto en ácido acético glacial (200 cc) y luego se somete a reflujo la mezcla durante 20 horas. Después de enfriarse a la temperatura del ambiente se lava el precipitado así formado con ácido acético glacial y luego con agua. La evaporación hasta sequedad bajo vacío da N- $\left\{ 4\text{-}[(\text{alfa-metil})\text{-carboximetil}]\text{-fenil} \right\}$ -ftalimida (26,5 g; punto de fusión 233-235°C; rendimiento = 90%).
- 10.
- 15.

- Se adiciona, con agitación, polvo de zinc (125 g) a una solución que contiene N- $\left\{ 4\text{-}[(\text{alfa-metil})\text{-carboximetil}]\text{-fenil} \right\}$ -ftalimida (29,5 g; 0,1 mol) en tolueno (450 cc) y se somete a reflujo la mezcla reaccional. Se adiciona una solución acuosa de ácido sulfúrico al 50% (1,5 g. moles de ácido sulfúrico por g. átomo de zinc).
- 20.

- Se somete a reflujo durante una noche la mezcla reaccional y se separa el tolueno por medio de destilación azeotrópica con agua. Después del enfriamiento a la temperatura del ambiente, filtración, lavado con agua, suspensión en agua (450 cc), se adiciona luego hidróxido sódico 35 Bé (21 cc) para disolver el producto. Después de calentarse a 50-60 °C se adiciona una pequeña cantidad de una solución de sulfuro amónico y carbón blanqueador. Después
- 25.



de la filtración se lleva el pH a 5-6 por medio de adición de ácido acético. El enfriamiento a la temperatura del ambiente, la filtración, el lavado con agua y la cristalización en etanol al 95% dan 1-oxo-2- $\left\{ p-[(\text{alfa-metil})\text{-carboximetil}]\text{-fenil} \right\}$ -isoindolina (26,3 g; rendimiento = 93%), punto de fusión 213-214°C.

Procediendo de modo análogo se obtienen los compuestos siguientes:

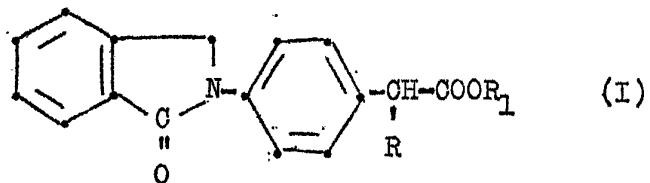
10. 1-oxo-2-[p-(carboxi-metil)-fenil]-isoindolina, punto de fusión 208-209°C,
 1-oxo-2- $\left\{ p-[(\text{alfa-etil})\text{-carboximetil}]\text{-fenil} \right\}$ -isoindolina, de punto de fusión 180-182°C,
 1-oxo-2- $\left\{ p-[(\text{alfa-propil})\text{-carboximetil}]\text{-fenil} \right\}$ -isoindolina, de punto de fusión 160-162°C,
 15. 1-oxo-2- $\left\{ p-[(\text{alfa-butil})\text{-carboximetil}]\text{-fenil} \right\}$ -isoindolina, de punto de fusión 145-147°C.

= . =
REIVINDICACIONES

20. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

1.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 396.473, por Procedimiento para la preparación de derivados de isoindolina de la fórmula general (I)

25.



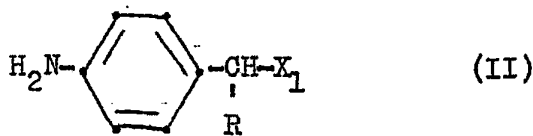
m/e



376

en la que

- R es un miembro que se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y
5. R_1 es un miembro que se elige del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono y un grupo de la fórmula general $-(CH_2)_n-N \begin{matrix} \swarrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$, donde n es
10. 1 o 2 y R_2 y R_3 se eligen independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, así como las sales de los compuestos de la fórmula general (I), en donde R_1 es hidrógeno, con bases aceptables en farmacia, y las sales del compuesto de la fórmula general (I),
15. en donde R_1 es un grupo $-(CH_2)_n-N \begin{matrix} \swarrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$ con ácidos aceptables en farmacia, caracterizadas porque comprenden hacer reaccionar ftalida, tioftalida o aldehído ftálico con un compuesto de la fórmula
20. la (II)



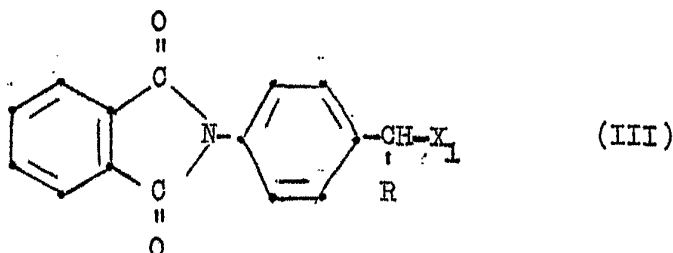
25. en la que
- R tiene el significado antes indicado y
- X_1 es carboxilo,
- o reducir un compuesto de la fórmula (III)

mE



EM 116

5.



en donde

R tiene el significado antes indicado y

10.

X₁ es carboxilo,

obteniéndose así compuestos de la fórmula general (I), en donde R₁ es hidrógeno que, si se desea, pueden esterificarse para obtener compuestos de la fórmula general (1), en

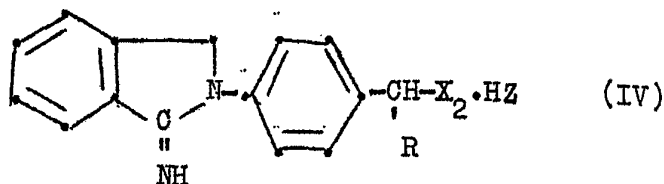
15.

donde R₁ es alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo de la fórmula general $-(CH_2)_n-N^{R_2}$, en donde n es 1 o 2 y R₂ y R₃ se eligen independientemente, del grupo constituido por hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, o salificarse con ácidos o bases aceptables en farmacia.

20.

2.- Mejoras, según la reivindicación 1, caracterizadas porque, en una variante de su realización comprenden tratar un compuesto de la fórmula (IV)

25.



en la que

m/e

27 ENE



R tiene el significado antes indicado,
X₂ es carboxilo, carbalcoxilo o ciano y
Z es un átomo de halógeno distinto de bromo,

5. con bases o ácidos apropiados, obteniéndose así compuestos de la fórmula general (I), en donde R₁ es hidrógeno que, si se desea, pueden esterificarse para obtener compuestos de la fórmula general (I), en donde R₁ es alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo de la fórmula general
10. $-(CH_2)_n-N \begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$, en donde n es 1 o 2 y R₂ y R₃ se eligen, independientemente, del grupo constituido por hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, o salificarse con ácidos o bases aceptables en farmacia.

15. 3.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 396.473, por "Procedimiento para la preparación de derivados de isoindolina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

- 20.

Madrid, a 27 ENE. 1976

P.a.

JAIIME IZERN

P. P.

Firmado: JOSÉ L. MORA

mpc.

ME