



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)		
(22)	FECHA DE PRESENTACION 30- Marzo - 1976	

PATENTE DE INVENCION

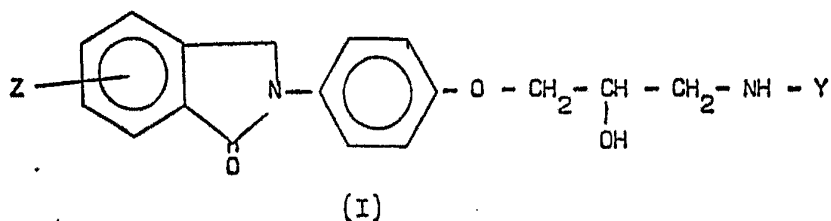
(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1-AMINO-3- -4-(1-OXO-2-ISOINDOLINIL)-FENOXI] -2-PROPANOL.		
(71) SOLICITANTE (S) ALTER, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Mateo Inurria, 30 MADRID-16		
(72) INVENTOR (ES) D. CARLOS SUNKEL LETELIER (de nacionalidad chilena) D. FERNANDO DORREGO RODRIGUEZ (de nacionalidad española) D. FERNANDO CILLERO GRAFULLA (de nacionalidad española)		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am-
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-
tos de tipo científico (Artº. 47).

El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
15 legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante-
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
30 18 de Noviembre de 1.935).

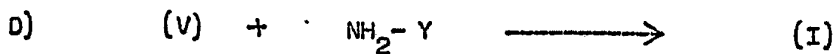
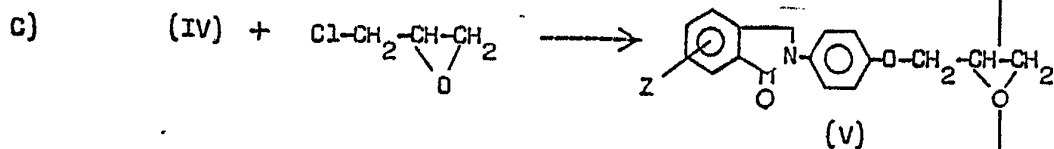
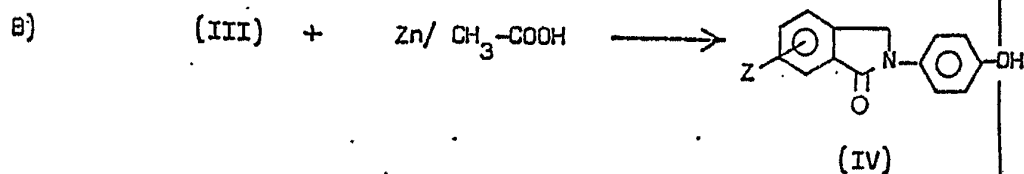
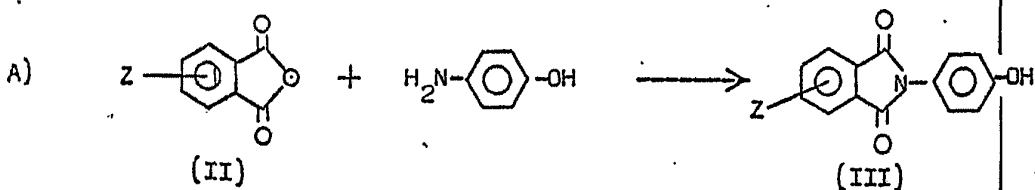
1 La presente invención se refiere a un
procedimiento de preparación de nuevos derivados de 1-amino-
3- [-4-(1-oxo-2-isoindolinil)-fenoxi] -2-propanol de fórmu-
la general (1)



10 Donde el sustituyente Z representa H ó
-CH₃ e Y es un resto alquílico como el grupo isopropil o ter-
butil.

15 La obtención de estos compuestos se rea-
liza según el siguiente esquema de reacciones:

ESQUEMA DE REACCIONES



1 El anhídrido (II) disuelto en un disol-
vente, como etanol, se hace reaccionar con el 4-aminofenol
obteniéndose la ftalimida (III), la cual disuelta en ácido
acético se reduce con Zn al isoindol sustituido (IV). Este
5 isoindol se adiciona a una solución metanólica de hidróxido
de sodio, y empleando ioduro potásico como catalizador, se
hace reaccionar con epíclorhidrina; obteniéndose así el epó-
xido (V), que disuelto en metanol reacciona con una amina de
fórmula general Y-NH₂ para rendir los derivados de 1-amino-
10 3-[4-(1-oxo-2-isoindolinil)-fenoxi]-2-propanol de fórmu-
la general (I).

Bien entendido que tanto los disolven-
tes como el caralizador no tienen otro caracter que el mera-
mente ilustrativo. Todos los productos se has aislado final-
15 mente en forma de clorhidrato para su administración por via
parenteral.

La administración de estos productos a
conéjos de ambos sexos, por via endovenosa, quince minutos
antes de inyectar un agente agonista simpatomimético, como el
20 isoproterenol, provoca un cuadro cardiológico caracterizado
por un descenso de la frecuencia cardiaca y de la presión ar-
terial diastólica, inducidos por el isoproterenol, In vitro
se observa la ausencia de reacciones de contracción en los
músculos lisos inducidos por los agentes simpatomimeticos.

25 Dos posibles formas de aministración de
estos productos serian las siguientes

Comprimido:

1-(isopropilamino)-3-[4-(1-oxo-2-isoindolinil)-
30 fenoxi]-2-propanol..... 10 mg
Excipiente c.s:

1

Viales:

1-(isopropilamino)-3-[4-(1-oxo-2-isoindolinil)-
fenoxi]-2-propanol 5 mg
vehículo 5 ml

5

EJEMPLOS

Método general de obtención de deriva-
dos de 1-amino-3-[4-(1-oxo-2-isoindolinil)-fenoxi]-2-propa-
nol.

10

Siguiendo el esquema de reacción ante-
riormente expuesto, el método general de obtención de estos
derivados es el siguiente:

15

A) A 1 mol de anhídrido (II) disuelto
en 1000 ml de etanol se adicionan 108 g (1 mol) de 4-amino-
fenol. La reacción se mantiene a reflujo durante 16 horas.
Una vez enfriada a 0°C precipita la ftalimida (III), que se
purifica por recristalización de etanol.

20

B) 1 mol de (III) disuelto en ácido acé-
tico glacial se trata con 85 g (1,3 At.-gramo) de Zn en pol-
vo. La reacción se mantiene a reflujo y con agitación vigorosa
durante 20 horas. A continuación se filtra en caliente y
una vez evaporado a vacío el disolvente, el isoindol sustitui-
do (IV) se recristaliza de metanol.

25

C) A 0,23 moles de (IV) disueltos en
125 ml de solución de metanol, que contiene 9,2 g (0,23 mol)
de NaOH, se adicionan 125 ml de epíclorhidrina y 2 g de IK
como catalizador. La disolución se mantiene a reflujo duran-
te 2 horas. A continuación se elimina el disolvente. El soli-
do así obtenido se disuelve en 200 ml de cloroformo y se la
30 va con una solución de NaOH al 10%, una vez, y tres veces con

1 agua.

La disolución, una vez seca sobre sulfato de sodio anhidro, se elimina a vacío el disolvente y el sólido obtenido es el epóxido (V) que se recristaliza de etanol.

5 D) A 0,2 moles de (V) se adicionan 100 ml de metanol y 100 ml de la amina de fórmula general $Y-NH_2$. La mezcla se mantiene a reflujo durante 3 horas. Se elimina el disolvente a vacío y el sólido resultante se recristaliza de metanol, y es el derivado de 1-amino-3-[4-(1-oxo-2-isoindolinil)-fenoxi]-2-propanol de fórmula general (I).

10 Los derivados así obtenidos; cuyos sustituyentes Z e Y, punto de fusión y rendimiento final, se encuentran en la Tabla I.

15 Estos compuestos se caracterizaron en forma de sus clorhidratos por espectroscopia I.R. y RMN. y análisis elemental.

TABLA I

20	Sustituyentes		Punto de fusión	Rendimiento %
	Z	Y		
	H	$-CH(CH_3)_2$	223-225°C	39
	H	$-C(CH_3)_3$	216-218°C	36
	4- CH_3	$-CH(CH_3)_2$	218-219°C	26
	4- CH_3	$-C(CH_3)_3$	263-265°C	32
25	5- CH_3	$-CH(CH_3)_2$	222-223°C	36
	5- CH_3	$-C(CH_3)_3$	264-265°C	34

30

1 Hecha la descripción a que se refiere la memoria
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre
5 en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,
10 proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-
15 sentarla como nueva y propia.

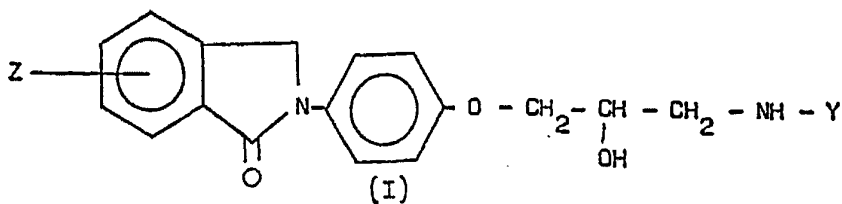
Este principio, en cuanto al alcance de la protec-
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre
20 de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-
25 dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así
las novedades que se desean reivindicar:

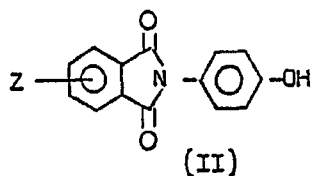
NOTA DE REIVINDICACIONES

30 En resumen, el privilegio de explotación exclusi-
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-
guientes:

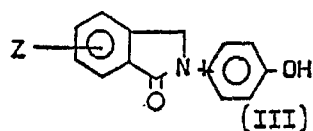
1 1.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
NUEVOS DERIVADOS DE 1-AMINO-3-[4-(1-OXO-2-ISCOINDOLINIL)-FENOXI]-2-PROPANOL de fórmula general (I)



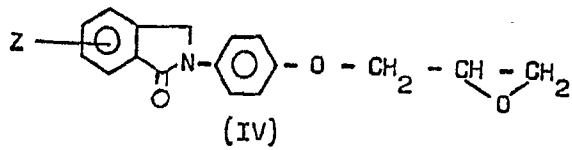
10 donde el sustituyente Z representa H ó CH₃, e Y un resto alquilo de cadena ramificada como el grupo -CH(CH₃)₂ y -C(CH₃)₃ caracterizado porque se hace reaccionar el correspondiente derivado del anhídrido ftálico con el 4-amino-fenol obteniéndose las ftalimidias (II)



20 donde Z tiene el mismo significado que en la estructura (I), cuyas ftalimidias se reducen al correspondiente iscoindolinil derivado (III), los cuales por tratamiento con epiclorhidrina en



30 medio básico y en presencia de un catalizador, son transformados al epoxiderivado (IV),



5 que disuelto en metanol reacciona con la correspondiente amina para rendir los derivados de 1-amino-3- [4-(1-oxo-2-isoindolinil)-fenoxi] -2-propanol de fórmula general (I).

10 2.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1-AMINO-3- [4-(1-OXO-2-ISOINDOLINIL)-FENOXI] -2-PROPANOL según la reivindicación 1, caracterizado porque el reductor empleado en la formación del isoindolinil derivado (III) es el Zn en medio de ácido acético.

15 3.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1-AMINO-3- [4-(1-OXO-2-ISOINDOLINIL)-FENOXI] -2-PROPANOL según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la base empleada en la formación de los epóxido derivados es el hidróxido sódico.

20 4.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1-AMINO-3- [4-(1-OXO-2-ISOINDOLINIL)-FENOXI] -2-PROPANOL según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque el catalizador empleado en la formación de los epóxido derivados es el ioduro de potasio.

25 5.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1-AMINO-3- [4-(1-OXO-2-ISOINDOLINIL)-FENOXI] -2-PROPANOL.

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 30 de Marzo de 1976
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30