

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

AH

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la memoria adjunta.

(11) ES	(10) AT
(21) NUMERO	469532
(22) FECHA DE PRESENTACION	5-5-78

- 6 NOV 1978
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
----------------------------------	------------	-----------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D209/46/A61K31/405	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(54) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO 2 - 4-(1-OXOISOINDOLINIL) FENIL - PROPIONICO.

(71) SOLICITANTE (R) LABORATORIOS ALTER, S.A.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Mateo Inurria, 30 - MADRID - 16
--

(72) INVENTOR (ES) D. CARLOS SUNKEL LETELIER; D. FERNANDO DORREGO RODRIGUEZ, ambos de nacionalidad española.
--

(73) TITULAR (ES)

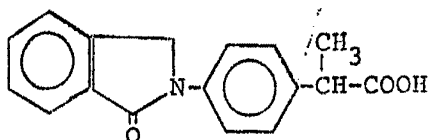
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

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-
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).

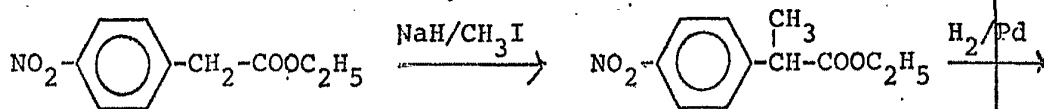
1 La presente invención se refiere a un nuevo
procedimiento de preparación del ácido 2 - {4 - (1-oxo-isoin-
delinil) - fenil } - propiónico (I).



(I)

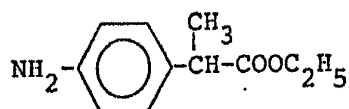
10 El producto (I) presenta interesantes propie-
dades antiinflamatorias, así cuando se administran dosis de
(I) (p.o.) a rata una hora después de haber inyectado por
vía subplantar una suspensión de carragenina (1 %), la do-
sis necesaria de (I) para producir una reducción del 50 %
15 del edema resultó ser de 3,17 mg/Kg.

La obtención de este compuesto se realiza se-
gún el siguiente esquema de reacciones:

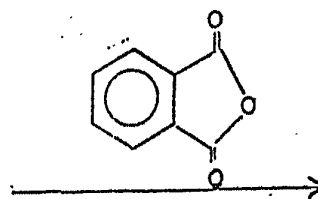


(II)

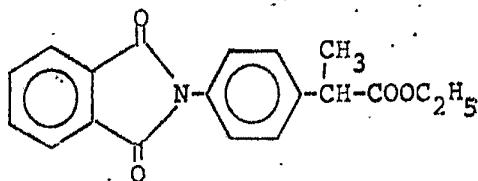
(III)



(IV)

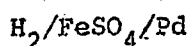
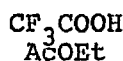


1

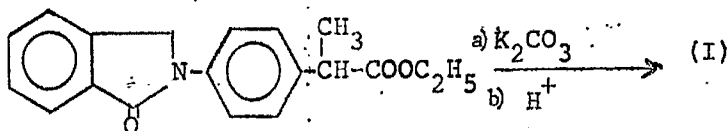


5

(V)



10



15

(VI)

20

25

30

El p - nitrofenilacetato de etilo (II) se ha-
ce reaccionar con el NaH y CH_3I en medio de una mezcla de
disolventes como la dimetilformamida : tolueno (1:1), a tem-
peratura ambiente, rinde el compuesto (III), el cual por la
acción de un agente reductor como el H_2 y un catalizador co-
mo Pd/C al 5% a 10 atm. a 60°C , se transforma al compuesto
amínico (IV). Esta amina cuando es tratada con el anhídrido
ftálico en el seno de un disolvente inerte como tolueno, y
en presencia de un catalizador como la piridina, a ebullición
se cicla a la correspondiente ftalimida (V). Este compuesto
cíclico se reduce al correspondiente isoindolinil derivado
(VI) cuando es tratado con un reductor como H_2 y en presen-
cia de Pd sobre C al 10% y FeSO_4 como catalizadores, en el
seno de una mezcla de disolventes como acetato de etilo: áci-
do trifluoracético (10:1) y a una presión de 12 atm. y a tem-

1 peratura de 70^o C. El derivado (VI) así obtenido se hidroliza con K₂CO₃ en medio acuoso a temperatura de reflujo para dar el derivado final (I).

5 El rendimiento de (I) sobre el producto de partida (II) es del 47 %.

Bien entendido que tanto los disolventes como los catalizadores no tienen otro carácter que el meramente ilustrativo.

10 Una posible forma de administración de (I) sería comprimidos que contienen:

Acido 2- {4-(1-oxo-isoindolinil) -fenil } -propiónico...	150 mg
Lactona.....	300 mg
Almidón.....	25 mg
Talco.....	5 mg

15

= EJEMPLO =

Método de obtención del ácido 2- {4-(1-oxo-isoindolinil) -fenil } -propiónico.

20 Se realiza según los siguientes pasos de reacción:

25 A) Obtención del 2-(p-nitrofenil)-propionato de etilo (III). A 100 g de p-nitrofenilacetato de etilo (II) disueltos en una mezcla de 800 ml de dimetilformamida y 800 ml de tolueno, se adicionan con agitación 21,3 g de NaH (suspensión al 50 % en aceite mineral) poco a poco en el tiempo de 0,5 horas a temperatura ambiente. Se continúa la agitación durante 2 horas y se añaden después 115,6 g de CH₃I disueltos en 300 ml de tolueno. Se continúa la agitación 22 horas, una vez transcurrido este tiempo se vierte la disolución sobre 1 l. de agua, se separa la capa orgánica, se lava con

30

1 agua, se seca y se elimina el disolvente a vacío. Se recristaliza de etanol y se obtienen 98 g de (III), con un rendimiento del 92 % y de p.f. 36-38° C.

5 B) Obtención de 2 - (p-aminofenil) - propionato de etilo (IV). 100 g de (II) disueltos en 500 ml de etanol absoluto, y con 5 g de Pd sobre carbono al 5 % como catalizador de hidrogenan a 10 atm. a 60° C. Una vez absorbida la cantidad teórica de H₂, el producto resultante se filtra para eliminar el catalizador y se evapora el disolvente a presión reducida. El líquido resultante se destila a vacío obteniéndose 79,5 g de (IV), con un punto de ebullición 124-125° C/0,4 mm y rendimiento del 92 %.

10 C) Obtención de la ftalimida (V).
15 A 72,3 g de 2 - (p-aminofenil) - propionato de etilo disueltos en 650 ml de tolueno que contienen un 3 % de piridina, se adicionan 60 g de anhídrido ftálico y se mantiene la reacción 8 horas a reflujo. La disolución fría se lava con 200 ml de NaOH 2N y 300 ml de agua. Se seca, se elimina el disolvente y se recristaliza de etanol. Se obtienen
20 110 g de (V). P.f. 113° C, rendimiento 93 %.

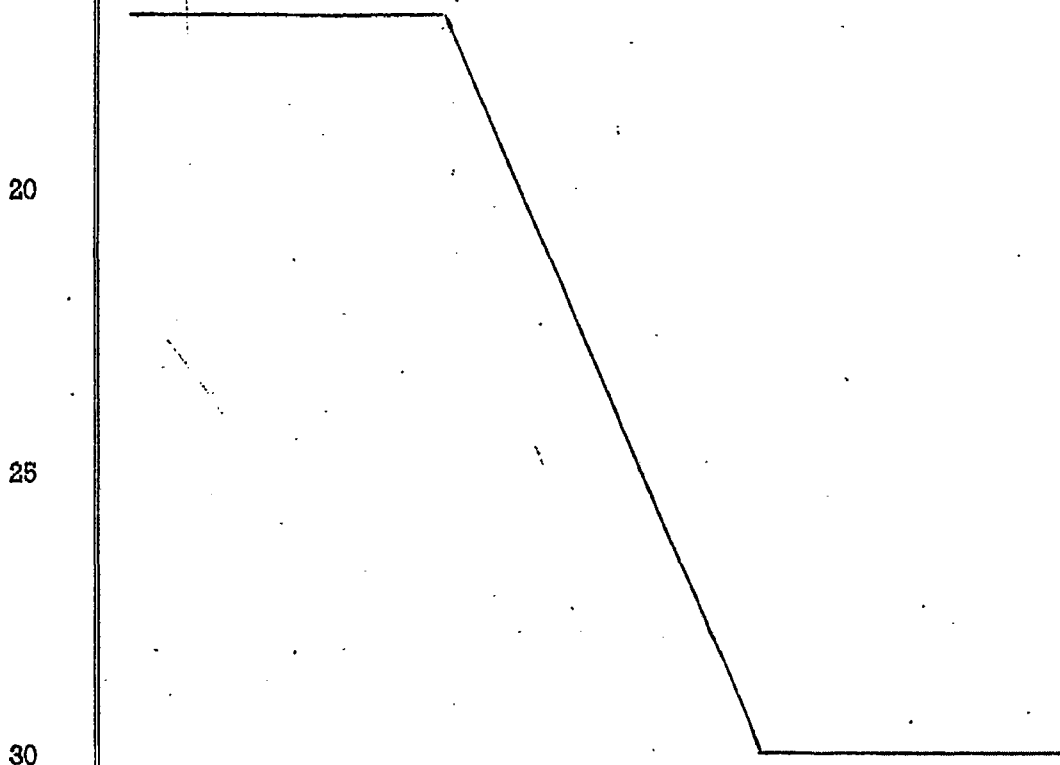
D) Obtención del isoindol (VI).
25 22,5 g de la ftalimida disueltos en una mezcla de 500 ml de acetato de etilo y 50 ml de ácido trifluoracético se hidrogenan a 12 atm. y 70° C de temperatura, empleando 4 g de Pd sobre C al 10 % y 2 g de FeSO₄ como catalizadores.

30 Cuando la reacción ha consumido el H₂ teórico, se deja enfriar y se adicionan 250 ml de Cl₂CH₂. A continuación se lava con 200 ml de agua, con 200 ml de solución saturada de NaHCO₃ y dos veces más con 200 ml de agua. Se eli-

1 mina el disolvente a vacío y el isoindol resultante se re-
cristaliza de metanol, obteniéndose 15 g. Rendimiento 72 %
de producto que funde a 110-112° C.

5 E) Obtención del ácido 2- {4- (1-oxo-isoindoli-
nil)-fenil} -propiónico (I).

15 15 g del isoindol (VI) se adicionan a una mez-
cla de 200 ml de etanol, 130 ml de agua y 15 g de CO_3K_2 .
La mezcla se mantiene 24 horas a reflujo. Se elimina el al-
cohol a presión reducida y se adiciona ClH 2N hasta $\text{pH} = 3$.
10 El precipitado formado se lava varias veces con agua, se se-
ca y se recristaliza de etanol/acetato de etilo, 1:1. El
compuesto (I) así obtenido, con un rendimiento del 81 %,
tiene un punto de fusión de 208-210°C. Este compuesto se ca-
racterizó por espectroscopía I.R. y N.M.R. y análisis ele-
15 mental.



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-
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
25 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:

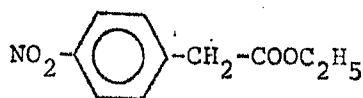
1 1a.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO
2 - {4-(1- OXOISOINDOLINIL) - FENIL}- PROPIONICO, de fórmula
(I),



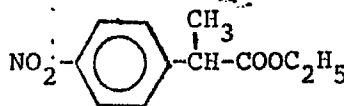
(I)

10 procedimiento que se caracteriza porque se hace reaccionar
el p-nitrofenilacetato de etilo (II) con el NaH y CH₃I en el
seno de una mezcla de disolventes inertes y a temperatura am-
biente da origen al compuesto (III),

15



(II)

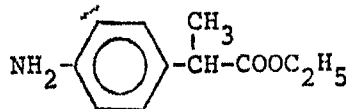


(III)

20

el que por reducción con H₂ y Pd/C al 5 % a 10 atm. a 60° C
se transforma al compuesto amínico (IV),

25

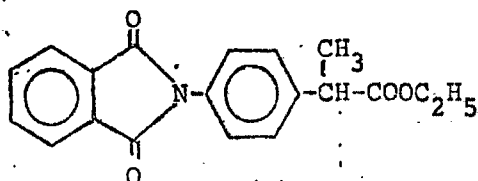


(IV)

30 Esta amina (IV) así obtenida se cicla a la correspondiente
ftalimida (V) haciéndosela reaccionar con el anhídrido ftáli-

1 co en el seno de un disolvente inerte y en presencia de un catalizador

5

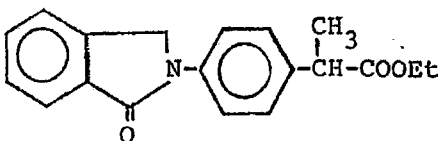


(V)

10

Este compuesto cíclico se reduce al correspondiente isoindolinil derivado (VI) cuando es tratado con un reductor en presencia de catalizadores y en el seno de una mezcla de disolventes a una presión de 12 atm. y temperatura de 70° C.

15



(VI)

20

Finalmente el derivado (VI) se hidroliza con K_2CO_3 en medio acuoso a temperatura de reflujo para dar el derivado final (I).

25

2a.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO 2 - {4-(1-OXOISOINDOLINIL) - FENIL }-PROPIONICO, según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de disolventes inertes utilizados en la reacción de obtención del compuesto nitrado (III) es la dimetilformamida : tolueno -- (1 : 1).

30

3a.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO 2 - {4-(1-OXOISOINDOLINIL) - FENIL }-PROPIONICO, según las

1 reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el disolvente
inerte y el catalizador empleados en la reacción de obten-
ción de la ftalimida (V) es el tolueno y piridina respecti-
vamente.

5 4a.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO
2 - {4-(1- OXOISOINDOLINIL) - FENIL } -PROPIONICO, según las
reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque el reductor
empleado en la obtención del isoindolinil derivado (VI) es
el hidrógeno.

10 5a.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO
2 - {4-(1-OXOISOINDOLINIL) - FENIL } -PROPIONICO, según las
reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, caracterizado porque los cata-
lizadores empleados en la obtención del isoindolinil deriva-
do (VI) son Pd sobre C al 10 % y FeSO₄.

15 6a.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO
2 - {4-(1-OXOISOINDOLINIL) - FENIL } -PROPIONICO, según las
reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 5, caracterizado porque la
mezcla de disolventes empleada en la obtención del isoindo-
linil derivado (VI) está compuesta por acetato de etilo:
20 ácido trifluoracético (10:1).

7a.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO 2 - {4-(1-OXOI-
25 SOINDOLINIL) - FENIL } -PROPIONICO.

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

5 Madrid, 5 de Mayo de 1.978

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30