



ESPAÑA

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

(19) ES	(11) NÚMERO 479300	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 4-4-79	

479300
1

PATENTE DE INVENCION

(23) PRIORIDADES: (21) NÚMERO	(25) FECHA	(33) PAIS
----------------------------------	------------	-----------

(4) FECHA DE PUBLICIDAD	(31) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 333/32; A61K 31/38	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-------------------------	---	--

(3) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE α -METIL, 4(2-TIENIL CARBONIL) FENIL ACETATO DE p-ACETAMIDO FENOL.

(71) SOLICITANTE (S):

LABORATORIOS CUSI, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

MASNOU (BARCELONA)

(72) INVENTOR (ES):

D. EDUARDO GUZMAN LLANSA, D. PABLO ARIÑO MAESTROJUAN y D. ENRIQUE MELENDEZ ANDREU de nacionalidad española.

(73) TITULAR (ES):

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR
QUALITY

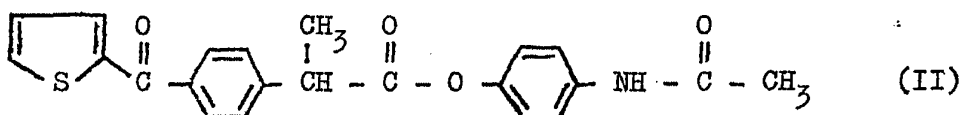
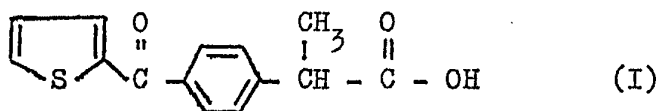
1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, 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).

15 El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
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).

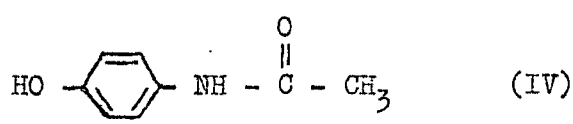
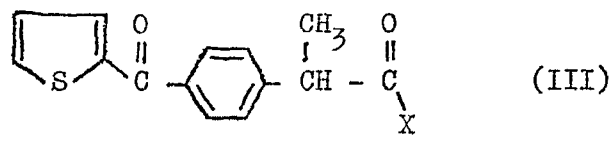
1 Siendo conocidas las propiedades antiinflamato-
rias y analgésicas del ácido α -metil, 4(2'tienil carbonil)
fenil acético (I), por trabajos publicados en la bibliogra-
fía (Niemegers. *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* 25 (10). 1516-
5 1519, 1975) y por ensayos propios, se ha procedido a la -
preparación de varios derivados del mismo con el fin de in-
tentar la mejora de sus características físicas y farmacoló-
gicas. De los ensayos efectuados, se deduce que el deriva-
do α -metil, 4(2'tienil carbonil) fenil acetato de p-aceta-
10 mido fenol (II) posee a su vez una actividad antiinflamato-
ria muy interesante, poseyendo una $DE_{50} = 4,5$ mg/Kg. en el
ensayo de la actividad antiedematosa mediante la técnica -
del edema plantar agudo por carragenina en rata.

15 El objeto de la presente invención es pues, la ob-
tención del α -metil, 4(2'tienil carbonil) fenil acetato de
p-acetamido fenol al que corresponde la fórmula (II):



30 El compuesto de fórmula (II) se obtiene a partir
del ácido (I) o de cualquiera de sus especies reactivas que
25 tienen por fórmula (III), dónde X posee el significado de
Halógeno o Anhídrido mixto (R-COO- pudiendo tener R el sig-
nificado de alquil, alquilramificado y O-Alquil), por reac-
ción con el p-acetamido fenol (IV), en el seno de un disol-
vente orgánico aprótico adecuado, y en presencia de un cap-
tador de halohídrico cuando la especie reactiva es un halu-

1 ro de ácido.



10 El curso de la reacción puede seguirse por cualquiera de las técnicas usuales como por ejemplo la cromatografía en capa fina.

15 El producto final puede aislarse de la mezcla reaccionante por cualquier método conveniente, como por ejemplo eliminación del disolvente empleado en la reacción, disolución del residuo en un solvente orgánico no miscible con agua, lavar repetidas veces éste con agua y soluciones básicas para eliminar las impurezas ácidas, se elimina por evaporación el solvente orgánico y el residuo se recristaliza en un solvente apropiado.

20 Es evidente, que el objeto de la invención puede llevarse a cabo de diversas formas sin que ello signifique variación alguna de las características esenciales de la misma. Los ejemplos que se exponen a continuación dan idea de las posibilidades prácticas del procedimiento descrito, constituyendo medio ilustrativo y no limitativo del contenido de la memoria.

25 EJEMPLO I

α-metil, 4(2'tienil carbonil) fenil acetato de p-acetamido fenol.--

30

1 a) 26 g (0'1 mol) de ácido α -metil, 4(2'tienil carbonil)
fenil acético, 300 ml de éter etílico seco, 7'8 ml (0'1
5 mol) de cloruro de tionilo y 3 gotas de DMF, se dejan -
reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente. Se
concentra a sequedad y el cloruro de ácido bruto así ob-
tenido se utiliza para el paso siguiente.

b) A una disolución, enfriada en baño de hielo/agua, de -
15'1 g. (0'1 mol) de p-acetamido fenol y 14 ml (0'1 mol)
de trietilamina en 200 ml de acetona seca, se le añade
10 el cloruro del ácido obtenido anteriormente disuelto en
50 ml de acetona, durante 45 minutos. El conjunto se de-
ja reaccionar durante 20 horas a temperatura ambiente. Se
elimina la acetona a vacío, y al residuo se le añade ace-
tato de etilo, éste se lava repetidas veces con agua, -
15 NaOH 0'1 N, y agua hasta neutralidad.

Los extractos orgánicos se secan, decoloran y concentran
a sequedad. Se obtiene un sólido blanco de peso= 25,5 g.
Rto = 65%. Se recrystalizan con 175 ml de metanol.
20 Peso = 22 g. Pf = 144-145°C.

EJEMPLO II

α -metil, 4(2'tienil carbonil) fenil acetato de p-acetami-
do fenol.-

25 a) A 2, 6 gr. (0,01 mol) del ácido α -metil, 4(2'tienil car-
bonil) fenil acético disueltos en 25 cc de Tetrahidrofu-
rano se le añaden 1,4 cc de trietilamina y se deja reac-
cionar durante 15', al cabo de los cuales se enfria a
-10°C y se le añaden lentamente 0,95 cc (0,01 mol) de Clo-
30 roformiato de etilo en 5 cc de tetrahidrofurano. El con

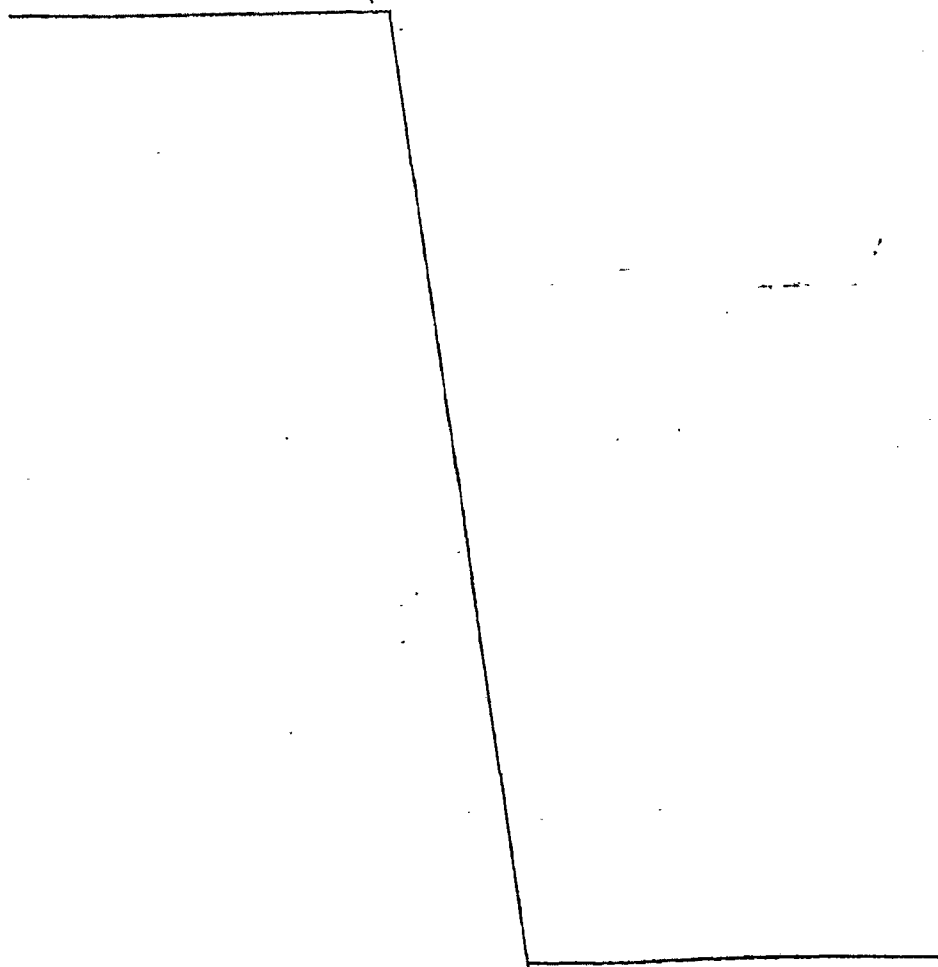
1 junto se deja reaccionar a -10°C durante 45'. Seguida-
 mente se añaden lentamente 1,51 gr. (0,01 mol) de p-ace-
 tamido fenol disueltos en 15 cc de tetrahidrofurano.
 Finalizada la adición se mantiene a -10°C durante 30',
5 se deja alcanzar la temperatura ambiente lentamente, y
 se continua la agitación durante 20 h. Al cabo de este
 tiempo se elimina a vacío el disolvente, el residuo se
 disuelve en Acetato de etilo y se lava con agua, solu-
 ción 1 N de NaOH, y agua hasta neutralidad. El acetato
10 de etilo se seca, decolora y concentra a sequedad, se ob-
 tiene una pasta que cristaliza con 10 cc de metanol. Sól-
 lido blanco de peso 2,2 grs. Pf= $143-144^{\circ}\text{C}$ Rt= 56%

15

20

25

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 ducta 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:

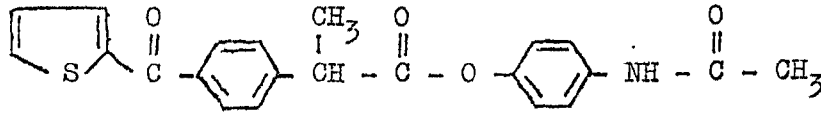
NOTA DE REIVINDICACIONES

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

1

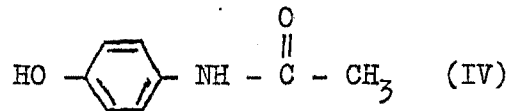
1ª.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE α -METIL,4(2'
TIENIL CARBONIL) FENIL ACETATO DE p-ACETAMIDO FENOL".- Util
como agente antiinflamatorio y cuya fórmula es:

5



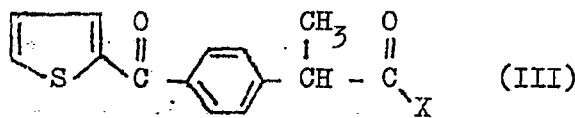
caracterizado esencialmente en hacer reaccionar el compues-
to de fórmula (IV)

10



con un derivado acilante reactivo del ácido (I), de fórmula
(III):

15



X= Halógeno

Alquil

Alquil ramificado

- O-Alquil

20

donde X es halógeno o R-COO- y R es el definido anteriormen-
te, en un disolvente orgánico adecuado y, opcionalmente, en
presencia de un captador de halohídrico, estando ventajosa-
mente el compuesto de fórmula IV en disolución en un disol-
vente orgánico, preferentemente enfriada en baño de agua/hie-
lo, añadiendo en goteo controlado el compuesto de fórmula III
previamente disuelto en el mismo disolvente orgánico, dejan-
do reaccionar el conjunto a temperatura ambiente, eliminando
el disolvente y tras lavar el residuo con agua, recristali-
zar el resultado final.

25

30

2ª.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE α -METIL,4(2'
TIENIL CARBONIL) FENIL ACETATO DE p-ACETAMIDO FENOL".- se-

1 gún la reivindicación primera, donde X es halógeno y la reac
ción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico y en
presencia de un captador de halohídrico.

5 3ª.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE α -METIL,4(2'
TIENIL CARBONIL) FENIL ACETATO DE p-ACETAMIDO FENOL".- se-
gún la reivindicación primera, donde X es R-COO- y la reac-
ción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico.

10 4ª.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE α -METIL,4(2' TIENIL CARBONIL)
FENIL ACETATO DE p-ACETAMIDO FENOL"

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de nueve páginas me-
canografiadas.

15

Madrid, 4 de abril 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25

30