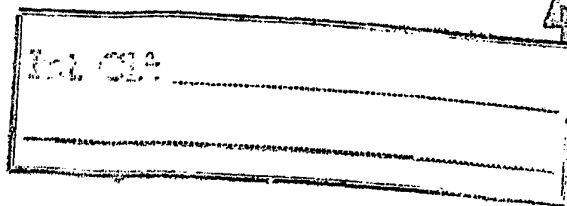




PATENTE DE INVENCION

SC.4176.

420780



Memoria Descriptiva

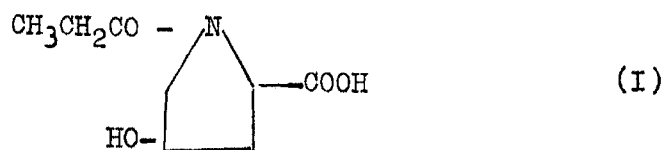
sobre:

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N-PROPIONIL L HIDROXI-4
PROLINA

Solicitante:

RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en
22 avenue Montaigne, PARIS 8ème, Francia.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar N-propionil L hidroxil-4 prolina que responde a la fórmula:





y sus sales.

Según el procedimiento de la invención, el nuevo producto de fórmula (I), se obtiene por acción de una mezcla de anhídrido propiónico y de ácido propiónico sobre la L hidroxil-4 prolina.

5.

Generalmente, la reacción se efectúa por calentamiento a una temperatura comprendida entre 25 y 80°C.

El nuevo producto según la invención puede ser eventualmente purificado por métodos físicos tales como la cristalización o la cromatografía o por métodos químicos tales como la formación de una sal, cristalización de ésta y después descomposición en medio ácido.

10.

El nuevo producto de fórmula (I) puede ser transformado en sal metálica o en sal de adición con una base nitrogenada por aplicación de métodos conocidos de por sí. Así pues, estas sales pueden ser preparadas por acción de una base alcalina o alcalino-térrea, del amoníaco o de una amina sobre el producto de fórmula (I) en un disolvente apropiado tal como alcohol, un éter, una cetona o agua; la sal formada precipita, eventualmente después de la concentración de su solución, y se separa por filtración o decantación.

15.

20.

El producto según la invención y sus sales presentan propiedades farmacológicas interesantes.

25.

Son particularmente activos como anti-inflamatorios y modificadores del metabolismo del colágeno. El producto según la invención y sus sales potencializan en particular la acción de los anti-inflamatorios no esteroídicos clásicos tales como la fenilbutazona, la indometacina, el ácido metiazínico o el ketoprófeno, sin aumentar la acción

30.



ulcerógena de estos productos, lo que constituye una ventaja particularmente benéfica. En la rata por vía oral, el producto según la invención, en estado puro o en forma de sal, se muestra activo a dosis comprendidas entre 25 y 500 mg/kg sobre la poliartrita por adyuvante (según la técnica de F. DELBARRE y coll., C.R. Soc. Biol., 162, 58 (1968)) cuando se asocia a estos anti-inflamatorios.

5. Para el empleo medicinal, se hace uso del nuevo compuesto ya sea en estado de ácido o bien en estado de sal farmacéuticamente aceptable, es decir no tóxica a las dosis de utilización.

10. Como ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables pueden ser citadas las sales con los metales alcalinos (tales como las sales de sodio, potasio, litio) o con los metales alcalino-térreos o la sal de amonio.

15. El ejemplo siguiente, dado a título no limitativo, muestra como la invención puede ser puesta en práctica.

EJEMPLO

20. Se calienta a 50°C bajo agitación 110 g de L hidroxil-4 prolina en 400 cm³ de ácido propiónico. Se añade en 30 minutos 119,5 g de anhídrido propiónico en solución en 100 cm³ de ácido propiónico y se mantiene la mezcla durante 10 horas a 50°C.

25. Se añaden 800 cm³ de óxido de isopropilo; un producto cristaliza. Se enfría a 15°C, se añaden de nuevo 300 cm³ de óxido de isopropilo. Se separan los cristales por filtración y se les lava con 600 cm³ de óxido de isopropilo. Se obtienen 129 g de un producto que funde a 138°C.

30. Después de la recrystalización en 310 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 118 g de N-propionil L hidroxil-4



prolina que funde a 139°C; $[\alpha]_D^{20} = -114^\circ \pm 1,8^\circ$ (c = 1; agua).

N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en

10. Francia, bajo el número 72 41639 de 23 de noviembre de 1972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N-PROPIONIL L HIDROXI-4 PROLINA;

15. caracterizándose por lo siguiente:

20. 1ª.- Procedimiento de preparación de N-propionil L hidroxil-4 prolina, y sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar una mezcla de ácido propiónico y de anhídrido propiónico sobre la L hidroxil-4 prolina y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal metálica o una sal de adición con una base nitrogenada.

25. 2ª.- Procedimiento de preparación de N-propionil L hidroxil-4 prolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de cuatro hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 NOV. 1973

RHONE-POULENC, S.A.

L. GONZÁLEZ ACEDO Y MOJER
P. B. Firmador: L. Costa Fernández

116