



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	466.481	15 AI
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	30.1.78	

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

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
423	2 de Febrero 1.977	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

63 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA SAL DE LISINA DEL ACIDO (2- ISOPROPIL -5- INDANIL) - α - METILACETICO.

71 SOLICITANTE (ES)

HEXACHEMIE.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

128 rue Danton - 92500 RUEIL-MALMAISON - Francia.

72 INVENTOR (ES)

JEAN-MARIE TEULON

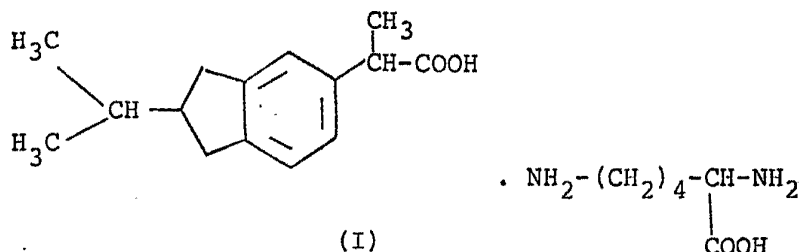
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

BAD ORIGINAL

1 Esta invención se refiere a la preparación de la
sal de lisina del ácido (2-isopropil-5-indanil)- α -metilacé-
tico de fórmula I:



10 Esta sal de fórmula I preparada según la inven-
ción está dotada de actividades farmacológicas interesantes
y puede ser útil en terapéutica, principalmente como agente
analgésico y anti-inflamatorio.

15 Este compuesto se caracteriza en particular por
una gran estabilidad y una gran solubilidad en agua que
conduce a soluciones de pH prácticamente neutro, de donde
la facilidad de utilización en terapéutica de un compuesto
de este tipo, principalmente para las formas inyectables y
bebibles.

20 Se puede preparar esta sal de la invención por
acción de la lisina base sobre el ácido (2-isopropil-5-in-
danil)- α -metilacético en un disolvente apropiado. Pueden
utilizarse soluciones de la base libre o liberar la lisina
de una de sus sales, por ejemplo el hidrocloreuro. La adición
25 puede realizarse en disolventes alcohólicos, principalmente
etanol o en disolventes orgánicos miscibles con agua, como

1 la acetona por ejemplo.

Igualmente se puede preparar esta sal por acción del ácido (2-isopropil-5-indanil)- α -metilacético sobre el carbamato de lisina $\{\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{NH}_2\}_2\text{CO}_2$ en medio acuoso

5

so y después precipitación de la sal con un disolvente en el que sea insoluble, por ejemplo la acetona.

La invención se ilustra mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

10

EJEMPLO 1

A una solución de 16,82 g (0,05 moles) de carbamato de l-lisina $\{\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{NH}_2\}_2\text{CO}_2$, disueltos en 20 cm³ de agua destilada se añaden con precaución 23,23 g (0,1 moles) de ácido (2-isopropil-5-indanil)- α -metilacético disueltos en 30 cm³ de acetona.

15

La solución así obtenida se agita durante media hora y después se precipita la sal por adición de 200 cm³ de acetona. Se escurre, se lava cuidadosamente con acetona y después se recristaliza en etanol al 95 %. Así se recuperan 28 g de la sal de lisina del ácido (2-isopropil-5-indanil)- α -metilacético en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 180°C.

20

EJEMPLO 2

25

A una solución de 18,2 g de hidrocloreuro de l-lisina

1 en 20 cm³ de agua destilada se agrega en frío una solución de 6,5 g de potasa (al 85 %) en 200 cm³ de etanol, con agitación.

5 A continuación se filtra el cloruro potásico formado y se lava con 50 cm³ de etanol.

Después se agrega al filtrado una solución de 23,2 g de ácido (2-isopropil-5-indanil)- α -metilacético en 130 cm³ de etanol.

10 La sal de lisina formada que precipita se escurre y se lava cuidadosamente con 20 cm³ de etanol al 95 %.

Así se recuperan 24 g de la sal de lisina del ácido (2-isopropil-5-indanil)- α -metilacético en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 180°C.

15 Las propiedades farmacológicas de la sal de lisina del ácido (2-isopropil-5-indanil)- α -metilacético están indicadas en lo que sigue.

I - Actividad anti-inflamatoria

20 Unos lotes de 12 ratas macho SPF, cepa OFA, con un peso de 120-130 g, reciben por vía oral el producto a ensayar, 2 horas y después 30 minutos (la mitad de la dosis a cada tiempo) antes de la inyección subcutánea plantar de 0,05 cm³ de una solución de carragenina al 1 %. Se mide el volumen de la pata posterior que ha recibido el agente flo-
25 gógeno a intervalos regulares. La dosis eficaz al 50 % (DE₅₀) se calcula en la cima del fenómeno en los testigos.

1 La Tabla I da el porcentaje de inhibición del edema en función de la dosis de sal de lisina administrada por vía oral, expresada en mg de ácido por kg de peso del animal.

5

TABLA I

<u>Dosis, mg/kg</u> <u>V.O.</u>	<u>% de inhibi-</u> <u>ción</u>
4	20
16	52
64	47
128	56
256	63

10

DE₅₀ = 56 mg/kg V.O. (expresada como ácido).

II.- Actividad analgésica

15

Unos lotes de 6 ratones macho (SPF₁, cepa OF₁), con un peso de 19-20 g, reciben el producto ensayado por vía oral.

20

Una hora después de esta administración, se inyectan por vía intraperitoneal 0,3 cm³/ratón de una solución al 0,02 % de fenilbenzoquinona y, del 5° al 10° minuto después de este último tratamiento, se cuenta el número de reacciones dolorosas (torsiones abdominales).

25

La Tabla II da el porcentaje de inhibición de estas reacciones en función de la dosis administrada (expresada en mg de ácido por kg de peso del animal).

1

TABLA II

<u>Dosis, mg/kg</u> <u>V.O.</u>	<u>% de inhibi-</u> <u>ción</u>
8	33
16	46
32	72
64	95

5

DE₅₀ = 15 mg/kg V.O. (expresado en ácido).

III - Actividad fibrinolítica

10

Un plasma humano recogido en solución ACD (banco de sangre) se recalifica con una solución de cloruro cálcico (0,25 cm³ de una solución 0,5M de cloruro cálcico para 5 cm³ de plasma) y a continuación se reparte por fracciones de 1 cm³ en tubos de hemólisis de 10 mm de diámetro en los que se introduce una varilla de vidrio de 4 mm de diámetro, aplastada en su extremo.

15

Al cabo de 60 minutos se retiran con precaución los coágulos adheridos a la varilla y se sumergen en 2,5 cm³ del producto a ensayar. La varilla de vidrio atraviesa un tapón que cierra los tubos de 15 mm de diámetro. El producto a ensayar, solubilizado con 5 gotas de dimetilformamida, se disuelve en un tampón de barbital-barbital sódico, pH 7,4.

20

Después de permanecer al baño maría a 37°C durante 48 horas, se obtienen las siguientes lecturas:

25

- coágulo intacto

1

(+) coágulo parcialmente lisado
+ coágulo totalmente lisado.

Los resultados se encuentran en la siguiente

Tabla III.

5

TABLA III

<u>Cantidad de pro ducto expresada en ácido, mM/l</u>	<u>Lisis a las 48 horas :</u>
1	-
2	-
10 4	(+)
8	(+)
16	(+)
32	(+)

10

15

En conclusión, el producto preparado según la inven-
ción presenta las propiedades farmacológicas de los anti-
inflamatorios no esteroides antirreumáticos. Puede ser
administrado en terapéutica en el hombre, en especial en
las infecciones inflamatorias y degenerativas articulares
y en las inflamaciones abarticulares, en forma de píldoras
de 200 mg de principio activo, de supositorios de 400 mg
de principio activo o de solutos inyectables de 200 mg. La
dosis diaria por vía oral y/o rectal está comprendida entre
400 y 1000 mg al día y por vía intramuscular entre 200 y
600 mg.

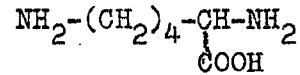
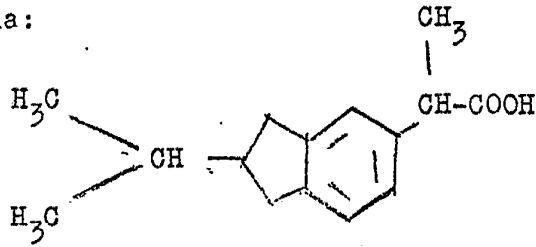
20

25

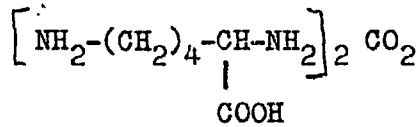
1 En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento de preparación de la sal de li
sina del ácido (2-isopropil-5-indanil)- α -metilacético de
fórmula:



15 caracterizado por hacer reaccionar, la lisina base con el
ácido (2-isopropil-5-indanil)- α -metilacético con un compues
to seleccionado entre el grupo formado por la lisina base o
el carbonato de lisina de fórmula:



en un disolvente apropiado y, en el caso del carbonato de li
sina, precipitar la sal obtenida con un disolvente en el que
sea insoluble.

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque dicho compuesto es la lisina base y se li
bera a partir de una de sus sales como el hidrocioruro.

1 3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1
o 2, caracterizado porque el disolvente es un disolvente
alcohólico como el etanol o un disolvente orgánico miscible
con el agua como la acetona.

5 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque dicho compuesto es el carbonato de lisina
y el disolvente es agua, y se precipita la sal formada en un
disolvente en el cual es insoluble.

10 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, ca-
racterizado porque el disolvente es la acetona.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA SAL DE LISINA DEL ACI
DO (2-ISOPROPIL-5-INDANIL)- α -METILACETICO.

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

Madrid 30 Enero de 1978
BERNARDO UNGRIA
P.D.

20

25