



ESPAÑA

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

12 ES	11 NÚMERO	10 A 1
21	474689	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	31 OCT. 1978	

20 FEB. 1978

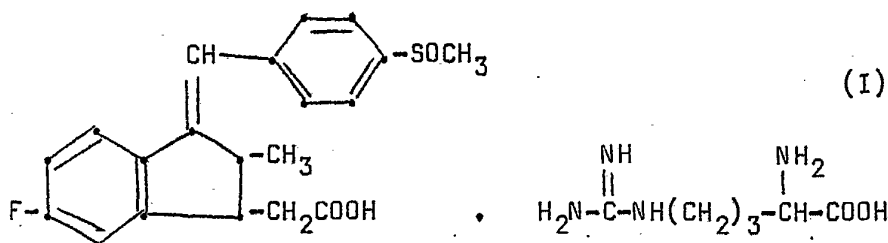
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
30103 A/77	29 Noviembre 1977	Italia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA SAL DE 1-ARGININA DEL ACIDO CIS -5FLUORO-2-METIL-1-(P-METILSULFINIL-BENCILIDEN)-3-INDENIL-ACETICO"		
71 SOLICITANTE (S)		
POLI INDUSTRIA CHIMICA S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Piazza Agrippa 1, 20141 MILAN (Italia)		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Giangiacomo Massaroli.		
73 TITULAR (ES)		
POLI INDUSTRIA CHIMICA S.p.A.		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento tiene por objeto la sal de l-arginina del ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinil-benciliden)-3-indenil-acético, que tiene la fórmula de estructura I

5.



10.

El compuesto del presente invento posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas análogas a las que posee el ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinil-benciliden)-3-indenil-acético, conocido con la denominación común internacional de SULINDAC ampliamente utilizado en la terapia humana como antiinflamatorio.

15.

La actividad farmacológica del compuesto I y del ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinil-benciliden)-3-indenil-acético resultan casi superponibles cuando los dos compuestos se administran en cantidades equimoleculares a animales de experimentación. Todavía el compuesto I presenta, con respecto al ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinil-benciliden)-3-indenil-acético, una primera ventaja, consistente en ser soluble a pH fisiológico y poder, por tanto, utilizarse por vía parenteral.

20.

Por otra parte, el compuesto I, suministrado por vía oral a los animales experimentales, ha demostrado estar desprovisto de acción ulcerógena, que por el contrario está presente en el SULINDAC. Esta ausencia de acción ul-

25.

cerógena representa una ventaja muy notable para la terapia de prolongada duración de los estados inflamatorios, que constituye el campo de empleo de elección del compuesto objeto del presente invento.

5. El compuesto (I) es un sólido cristalino de intenso color amarillo, con punto de fusión de 204-207°C. Se disuelve fácilmente en agua tanto en caliente como en frío y es por contra difícilmente soluble en disolventes menos polares, como los alcoholes. Es prácticamente insoluble en disolventes apolares.

10. El presente invento se refiere también a un procedimiento para la preparación del compuesto (I), que caracteriza por hacerse reaccionar cantidades sustancialmente equimoleculares de l-arginina y de ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinil-benciliden)-3-indenil-acético, en ambiente acuoso o hidroalcohólico, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, y por aislarse la sal así obtenida por concentración o enfriamiento de la solución o por tratamiento de ésta con un no disolvente. Los ejemplos que siguen ilustran el método de conformidad con el invento.

15. EJEMPLO 1

20. Se disuelven 174,2 g de l-arginina en 3 litros de agua destilada. Se adicionan en porciones 356,4 g de ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-(p-metil-sulfinil-benciliden)-3-indenil-acético y se agita a la temperatura del ambiente hasta la completa disolución. Se adicionan 10 g de carbón animal, se agita durante 20 minutos, se filtra y se distribuye el filtrado en cubetas de vidrio y de acero inoxidable.

ble hasta obtener un estrato de solución de 1-3 cm. Se congela el contenido de la cubeta a -40° y se procede a la liofilización. Una vez obtenida la liofilización se tritura y se tamiza el contenido de la cubeta, obteniéndose un polvo de color amarillo intenso con punto de fusión de 204-207°.

EJEMPLO 2

Se disuelven 44 g de l-arginina en 100 ml de agua y 800 ml de metanol. A esta solución se adicionan 90 g de ml ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinil-benciliden)-3-indenil-acético disuelto en 1000 ml de metanol. Se agita la mezcla a 50° hasta que se obtienen una solución homogénea y se enfría luego bajo agitación hasta 10°. Se filtra el precipitado amarillo, se lava con 100 ml de metanol y se seca bajo vacío, obteniéndose 120 g del compuesto I, con punto de fusión de 204-207°.

En la tabla que sigue se exponen los resultados obtenidos en las pruebas utilizadas para demostrar la actividad farmacológica del compuesto objeto del presente invento, en comparación con los obtenidos con el ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinil-benciliden)-3-indenil-acético, definido para abreviar como "testigo".

COMPUESTO	DE ₅₀ (°) mg/kg		
	Edema de carra- genina	Granuloma de pella de al- midón	Hiperpiresia de levadura de-cerveza
Compuesto I	5,1	6,9	3,2
Testigo	3,8	5,1	2,1

(2) Dosis capaz de reducir en el 50% la entidad de la variación inducida del estímulo nocivo.

5. El compuesto objeto del presente invento puede utilizarse en terapia humana para el tratamiento de artrosis, artritis reuma, lumbago, ciática. La forma de administración prevista es la vía oral, la vía parenteral y la vía rectal.

10. Para el uso oral se ha previsto el empleo de comprimidos, confites o cápsulas conteniendo una cantidad de compuesto I comprendida entre 50 mg y 500 mg. La posología previa es de 1 a 6 comprimidos, confites o cápsulas en el curso de las 24 horas.

15. Para el uso parenteral se ha previsto el empleo de soluciones preparadas o de viales conteniendo el compuesto I bajo forma liofilizada acompañados de viales de vehículo disolvente, normalmente acuoso. El contenido de compuesto I en cada vial se ha previsto comprendido entre 100 mg y 500 mg. la posología previa es de 1 a 3 viales en 24 horas.

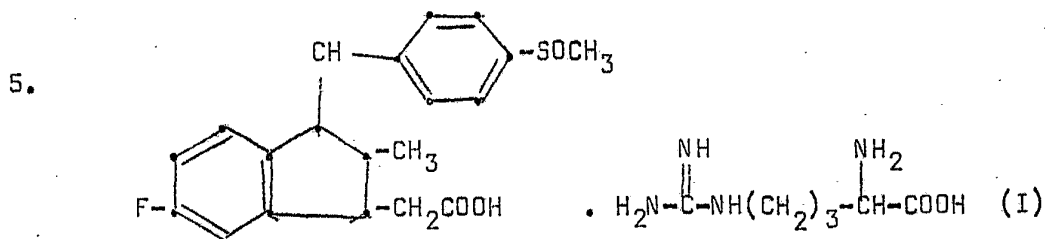
20. Para el uso rectal se ha previsto el empleo de supositorios conteniendo una cantidad de compuesto I comprendida entre 100 mg y 500 mg. La posología previa es de 1 a 3 supositorios en 24 horas.

= . =

25. REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

1. Procedimiento para la preparación de la sal de l-arginina del ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinil-benciliden)-3-indenil-acético, de la fórmula (I)



10. que constituye la materia activa en la obtención de composiciones farmacéuticas de acción antiinflamatoria, caracterizado porque se hacen reaccionar cantidades sustancialmente equimoleculares de l-arginina y de ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinil-benciliden)-3-indenil-acético en ambiente acuoso o hidroalcohólico, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, y porque se aísla la sal así obtenida

15. mediante concentración o enfriamiento de la solución, o mediante tratamiento de ésta con un no disolvente.

2. Procedimiento para la preparación de la sal de l-arginina del ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinil-benciliden)-3-indenil-acético.

20.

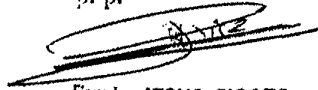
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 páginas foliadas y es critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a
p.a.

31 OCT. 1978

JAIME ISERN

p. p.



Encomendado: JESUS PICAZO