

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

*Gloria*

Concedido al *W. Glor* de acuerdo con los datos que aparecen en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

11	NUMERO	489.664
12	FECHA DE PRESENTACION	18-3-1.980

10 A1

**PATENTE DE INVENCION**

**10 OCT. 1980**

30	PRIORIDADES:	31	NUMERO	32	FECHA	33	PAIS		
			EN 79-06946		20-3-79		Francia		
<table border="1"> <tr> <td>CO2A 295/12</td> <td>Int. Cl. 261K 2/40</td> </tr> </table>								CO2A 295/12	Int. Cl. 261K 2/40
CO2A 295/12	Int. Cl. 261K 2/40								

34	FECHA DE PUBLICIDAD	35	CLASIFICACION INTERNACIONAL	36	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	11/10/80				

37	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA SAL DE LISINA ( $\pm$ ) DEL ACIDO ( $\pm$ ) AMINO-3-(FIRROLLO-1')-4d-METIL-FENIL-ACETICO".

38	SOLICITANTE (S)	(SERIE 2393-Code 750)
	LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE	

39	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	115 Avenue Lacassagne, 69003 Lyon, Francia.

40	INVENTOR (ES)
	Etienne SZARVASI y Didier FESTAL.

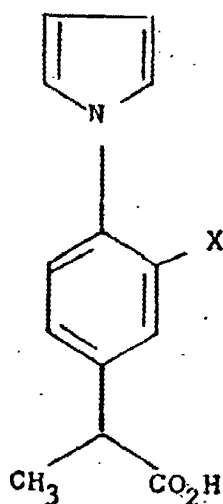
41	TITULAR (ES)

42	REPRESENTANTE	(P.- 74.232)
	DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ	

LPM.

1 El presente invento se refiere a la preparación de una sal del ácido (+)amino-3-(pirrolil-1')-4 $\alpha$ -metil-fenilacético.

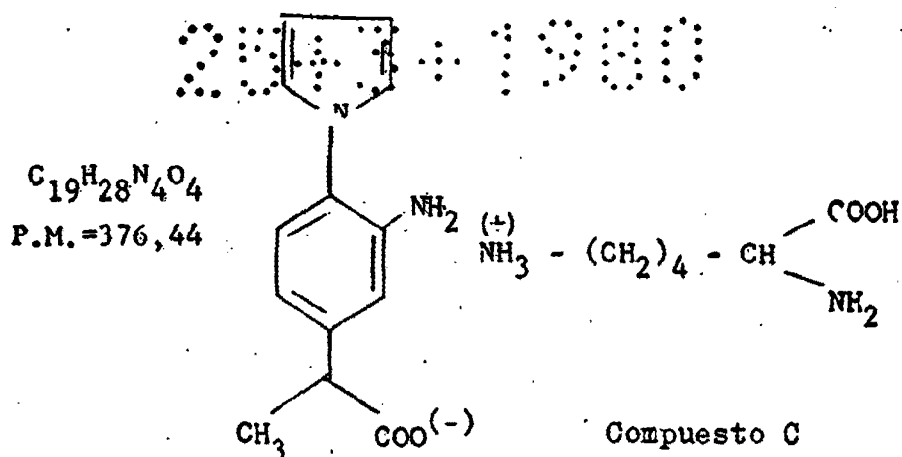
5 Se conocen los ácidos (+)nitro-3 y amino-3-(pirrolil-1')-4 $\alpha$ -metil-fenilacético, respectivamente denominados compuesto A y compuesto B y representados por la fórmula



en la cual X es un sustituyente nitrogenado elegido entre los grupos nitro y amino, que constituyen el objeto de la patente de invención española n.º 464.182.

20 Estos compuestos poseen propiedades analgésicas y anti-inflamatorias que les hacen utilizables como medicamentos; sin embargo, estos principios activos son totalmente insolubles en agua y, por ello, no pueden ser administrados más que por vía oral.

25 Se ha encontrado que la sal de (+)lisina del ácido (+)amino-3 (pirrolil-1')-4 $\alpha$ -metil-fenilacético, denominado compuesto C y representado en la fórmula siguiente, posee una perfecta solubilidad en agua, al tiempo que tiene notables propiedades analgésicas y anti-inflamatorias.



10                    Contrariamente a la mayoría de los analgésicos  
 y anti-inflamatorios comercializados, el nuevo principio  
 activo puede utilizarse en inyecciones. Esta propiedad del  
 principio activo permite tratar los dolores y estados in-  
 flamatorios intensos que no responden, o responden poco, a  
 15 los tratamientos usuales por vía bucal.

La escasa toxicidad aguda así como la actividad  
 anti-inflamatoria y analgésica del compuesto C han sido de-  
 mostradas en animales.

20                    A - La DL 50 ha sido determinada en el ratón y en  
 la rata por las vías oral e i.v., según MILLER y TAINTER  
 (Proc. Soc. Exp. Biol. Medicine, 1944, 57, 261)

25                    B - La actividad analgésica ha sido determinada  
 en el ratón por el método de KOSTER y Col. (Fed. Proc. 1959,  
 18, 412). Se determina la dosis eficaz 50, dosis que admi-  
 nistrada P.O. disminuye en 50% el número de las contraccio-  
 nes dolorosas provocadas por la inyección intraperitoneal  
 de una solución diluída de ácido acético.

30                    C - La actividad anti-inflamatoria ha sido demos-  
 trada por el ensayo del edema por carragenina, según WINTER  
 y Col. (Proc. Exp. Biol. Med., 1962, 111, 544). Se busca la

1 protección que confiere el tratamiento por el producto ad-  
ministrado P.O. a la rata, frente a un edema provocado por  
inyección bajo la bóveda plantar de una suspensión de carra-  
genina. La dosis eficaz 30 es la que inhibe el edema en  
5 30%.

D - La actividad protectora frente a la inflama-  
ción precoz ha sido puesta en evidencia en el cobaya albi-  
nos según el método del eritema a los rayos U.V. (WINDER y  
Col., Arch. Int. Pharmacodyn. 1958, 116, 261). La dosis  
10 eficaz 50 es la dosis que, administrada P.O., modera en  
50% la intensidad del eritema inducido por exposición a  
una radiación U.V. de la superficie dorsal depilada de los  
cobayas.

15 Los resultados farmacológicos comparados entre  
la butil-4-difenil-1,2 pirazolidin-diona-3,5 o fenilbutazo-  
na, los compuestos B y C se consignan en la tabla siguien-  
te. La fenilbutazona sirve de control. Y las dosis eficaces  
se expresan en mg/kg.

	DL. 50			Administración P.O.		
	ratón P.O.	ratón I.V.	rata P.O.	Acido acético DE.50	Edema por carrage- nina DE.30	Eritema por U.V. DE.50
fenilbu- tazona	750±75		292±28	93	35	3,7
Compues- to B	3000		392±50	19	12	4,7
Compues- to C	>3200	>1600	697±103	42	15	4,8

1 Como resulta de esta tabla, el producto según el  
invento tiene prácticamente la misma actividad que el áci-  
do (+)amino-3-(pirrolil-1')-4  $\alpha$ -metil-fenilacético, pero  
su toxicidad aguda (DL 50) es más favorable.

5 Las composiciones terapéuticas en forma de solu-  
ciones de ampollas para beber o inyectar que contienen como  
principio activo el compuesto del invento, son eficaces por  
vía bucal a dosis diarias de 200 a 600 mg y de 100 a 300  
mg/kg en inyección intramuscular.

10 La sal de (+)lisina del compuesto B se obtiene  
por tratamiento en caliente de la lisina y del compuesto  
ácido (+)amino-3-(pirrolil-1')-4-  $\alpha$ -metil-fenilacético en  
solución alcohólica.

15 Se da a continuación un ejemplo de preparación  
que ilustra el invento a título no limitativo.

#### EJEMPLO

20 A una solución de 58,12 g (0,348 moles) de (+)li-  
sina en 1600 cm<sup>3</sup> de etanol, calentada a reflujo, se añaden  
80 g (0,348 moles) de ácido (+)amino-3-(pirrolil-1')-4  $\alpha$ -me-  
til-fenilacético (B).

25 Al cabo de algunos minutos de calentamiento, este  
producto entra en solución. Y, al cabo de dos horas de ca-  
lentamiento, aparece un nuevo precipitado. Se enfría la mez-  
cla de reacción entre -5 y 0°C y se centrifuga este preci-  
pitado; se le lava con éter y se le seca a presión reducida.

P.F. = 194 - 197°C cantidad obtenida = 117,15 g

Rendimiento = 89% (cantidad teórica = 131 g)

P.F. = 195 - 197°C (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)

1

Análisis

	C %	H %	N %
--	-----	-----	-----

Calculado	60,62	7,50	14,88
-----------	-------	------	-------

Encontrado	60,44	7,47	14,72
------------	-------	------	-------

5

10

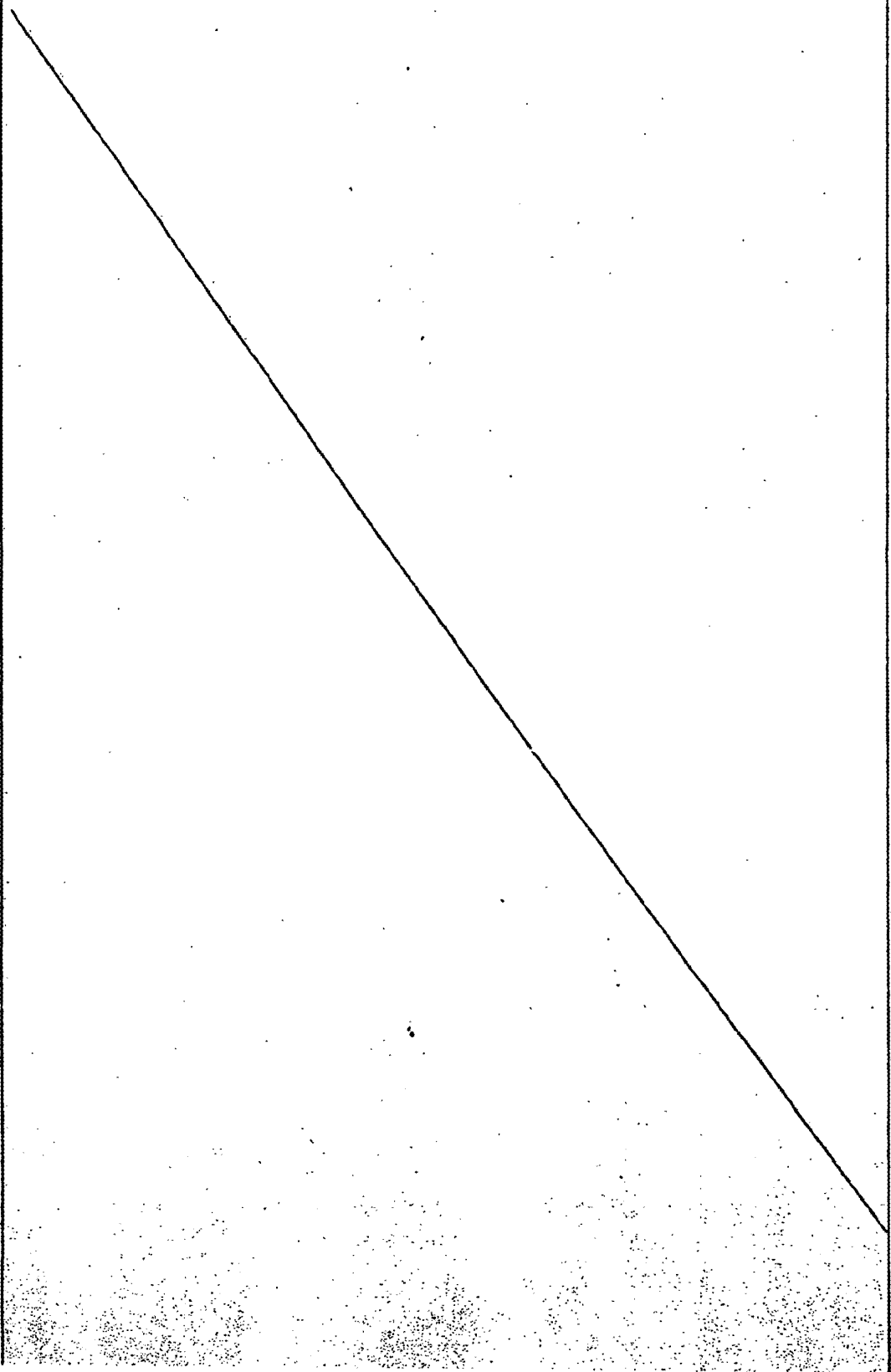
15

20

25

30

18030



## - REIVINDICACIONES -

20.3.1980

1

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento de preparación de la sal de lisina (+) del ácido (+)amino-3-pirrolil-1')-4 $\alpha$ -metil-fenil-acético, caracterizado porque se hace reaccionar en caliente en solución alcohólica la lisina con el ácido (+)amino-3-(pirrolil-1')-4 $\alpha$ -metil-fenil-acético.

15 2ª.- Procedimiento de preparación de la sal de lisina (+) del ácido (+)amino-3-(pirrolil-1')-4 $\alpha$ -metil-fenil-acético.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25.MAR.1980

P.A.

25 Oscar de Elizaburu  
Per Fedor