

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMER	10	A1
		21	460192		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			28-6-77		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61M	
54 TITULO DE LA INVENCION		
METODO DE PREPARACION DE 4-ALILOXI-3-CLOROFENILACETATO DE LISINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
BIOCHEFARM, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
18, Via Motta, CHIASSO (Suiza)		
72 INVENTOR (ES)		
D. Carlo TOSI		
73 TITULAR (ES)		
BIOCHEFARM, S.A.		
74 REPRESENTANTE		
VICTOR GIL VEGA		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El registro de la Patente de Invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un método de preparación de 4-aliloxi-3-clorofenilacetato de lisina, conforme se describe a continuación.

Son conocidas las propiedades antiinflamatorias del 4-aliloxi-3-clorofenilacetato, cuya administración por vía oral se ha empleado desde hace algún tiempo, especialmente para la terapia de formas artrósicas.

Esta medicina posee también una marcada actividad analgésica, superior a la del ácido acetilsalicílico. Su administración por vía intravenosa está, sin embargo, obstaculizada por la insolubilidad del compuesto y por el hecho de que la sal sódica del ácido es poco tolerada.

Sin embargo, la sal obtenida del ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético con lisina es soluble en fluidos biológicos y bien tolerada tras su administración intravenosa o intramuscular.

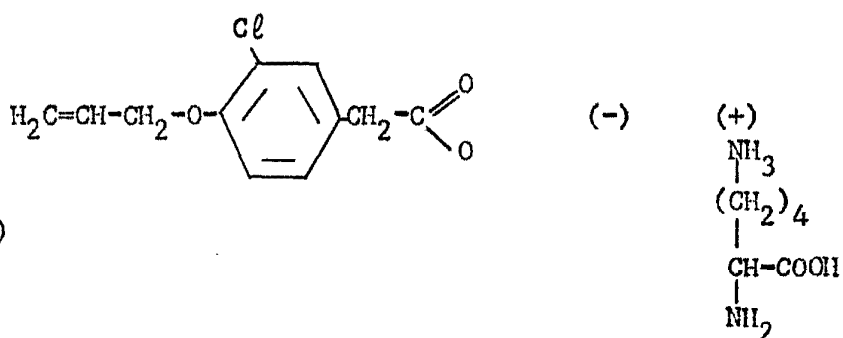
Sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias son iguales o incluso superiores a las del ácido inicial. Esto se debe a que a la actividad específica del ácido, después de su salificación con lisina, se añade una mayor velocidad de absorción, incluso por vía oral y rectal. Es evidente que esto significa unos superiores niveles en sangre y por consiguiente una mayor eficacia terapéutica.

La sal de lisina del ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético es también mejor tolerada por vía oral, preci

samente por su mayor velocidad de absorción.

Por consiguiente, la presente invención está dirigida a un método de preparación de 4-aliloxi-3-clorofenilacetato de lisina, cuya fórmula estructural es la siguiente:

5



10

correspondiente a la fórmula empírica $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{ClN}_2$, con un peso molecular de 372,79.

15

De acuerdo con la presente invención, el compuesto (1) se obtiene reaccionando ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético con carbonato de lisina en solución hidroalcohólica y separando la correspondiente sal mediante adición de precipitados o, de un modo más sencillo, mediante concentración de la solución hidroalcohólica.

20

Los dos reactivos se usan en cantidad estequiométrica. La sal presenta el aspecto de un sólido cristalino blanco con un tono amarillento y un olor característico, perfectamente identificable, siendo muy soluble en agua y alcoholes e insoluble en acetona. Las soluciones del compuesto (1) son perfectamente estables; a los efectos de administración por inyección, es también útil emplear ampollas de dosis simples que contengan la sal (1) en forma liofilizada, por ejemplo en dosis de 822,57 mg.

30

correspondientes a 500 mg de ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético.

Descripción detallada de las versiones preferidas.

5 Los siguientes ejemplos ilustran el método de preparación según la presente invención. Tales ejemplos deberán considerarse como meramente ilustrativos y no limitativos del ámbito de la invención.

Ejemplo 1

10 Se disuelven 226,6 g de ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético en 1200 ml de alcohol etílico al 25%. Separadamente se disuelven 146 g de lisina en agua, saturando con CO₂, para obtener una solución al 30% de carbonato de lisina.

15 Se unen con cuidado las soluciones a fin de evitar un excesivo espumado por desprendimiento de CO₂. Luego se deja la mezcla en reposo durante 24 horas a 4°C para completar la reacción.

20 Se efectúa una evaporación en vacío hasta un reducido volumen. Luego se realiza una cristalización en un baño de hielo, manteniendo un reposo de 72 horas. Seguidamente se recupera el precipitado con alguna acetona y se filtra con bomba. Se lava el residuo sobre el filtro con eter etílico y se seca en vacío. Se obtienen 205 g de 4-aliloxi-3-clorofenilacetato de lisina de una pureza del 99%.

25 El compuesto obtenido de esta manera es un sólido cristalino blanco no higroscópico, de un tono amarillento, con un punto de fusión de 153° a 162°C. Presenta una titulación del 99%, determinada de forma volumétrica.

30

El valor del pH de la solución acuosa al 10% es de 7,7.

Los datos sobre el análisis normal corresponden a los calculados. La absorción ultravioleta en una solución acuosa del producto, con una concentración de 50 mcg/ml, presenta un desarrollo característico, con un máximo de 279 m μ y un mínimo de 250 m μ .

Ejemplo 2

Se disuelven 146 g de lisina en agua y se saturara la solución con CO₂, para obtener una solución al 30% de carbonato de lisina.

Separadamente se disuelven 226,6 g de ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético en 800 ml de alcohol isopropílico. Se unen ambas soluciones vertiendo la solución alcohólica en la acuosa con ligera agitación. Se continúa ésta durante 5 horas a temperatura ambiente.

Luego se introduce esta solución en un espesador en vacío, en el que, trabajando a una temperatura de 35°C y con un vacío de 20 mm Hg, se concentra el volumen de la solución hasta un cuarto del valor inicial. Se suprime el vacío, se enfría la solución y se añaden 1800 ml de acetona.

Se mantiene en agitación conservando la temperatura de la solución en +2°C, continuándose dicha agitación durante 24 horas. Se deja en reposo la solución durante 12 horas. El residuo obtenido se filtra en vacío y se lava con un poco de acetona. Se obtienen 135 g (49% de rendimiento) del producto C₁₇H₂₅O₅ClN₂, con las siguientes características: p.f., 158-162°C; KF, 0,8% ; titulación, 99,8%.

Ejemplo 3

Se disuelven 120 g de clorhidrato de lisina en 1000 ml de agua destilada. Se pasa la solución por una columna cargada de Amberlite IRA 120, y subsiguientemente se lava la misma columna con agua destilada. La solución de lisina, incluyendo las aguas de lavado, se satura luego con CO₂ controlando cuidadosamente el valor del pH. Se interrumpe la saturación cuando el pH alcanza un valor aproximado de 10,7.

5
10
15
A esta nueva solución se añaden poco a poco 143,3 g de ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético mientras se agita a temperatura ambiente, manteniéndose la agitación hasta que todo el ácido ha pasado a la solución. En este momento se controla de nuevo el pH, porque éste ha de hallarse comprendido entre 7 y 7,5.

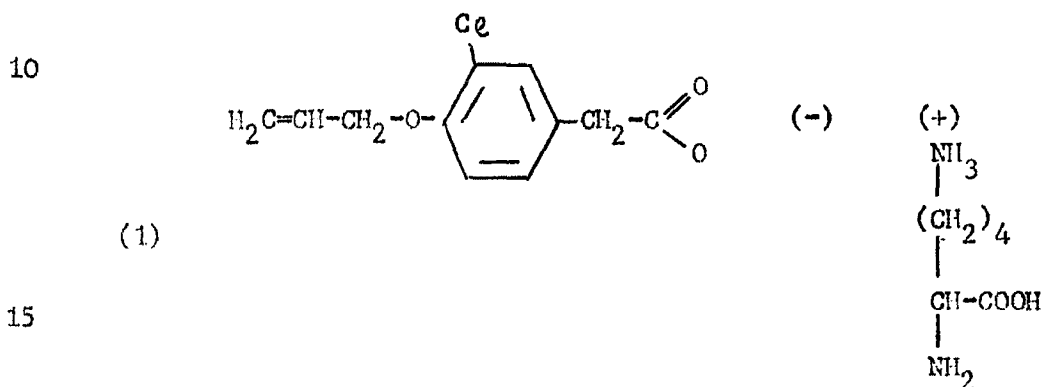
Se filtra la solución y se efectúa una liofilización. Se cieme el producto liofilizado y se recoge en recipientes adecuados. Estas últimas etapas de preparación se efectúan bajo atmósfera de nitrógeno.

20
Los términos en que está redactada esta memoria deben tomarse en sentido amplio, no limitativo.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de BIOCHEFARM S.A., con domicilio en 18, Via Motta, CHIASSO (Suiza), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1ª. Método de preparación de 4-aliloxi-3-clorofenilacetato de lisina, que tiene la siguiente fórmula estructural:



correspondiente a la fórmula empírica $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{ClN}_2$, con un peso molecular de 372,79, caracterizado en que se hace reaccionar ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético con carbonato de lisina en solución hidroalcohólica, separándose luego la correspondiente sal mediante adición de precipitantes o por concentración de la solución hidroalcohólica.

2ª.- Método de preparación de 4-aliloxi-3-clorofenilacetato de lisina según la reivindicación 1ª, caracterizado en que se disuelve ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético en alcohol etílico.

3ª.- Método de preparación de 4-aliloxi-3-clorofenilacetato de lisina según la reivindicación 1ª, caracterizado en que se disuelve ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético en alcohol isopropílico.

AD

4ª.- Método de preparación de 4-aliloxi-3-clorofenilacetato de lisina según la reivindicación 1ª, caracterizado en que el compuesto se obtiene haciendo reaccionar ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético con una solución de clorhidrato de lisina saturada con dióxido de carbono.

5

5ª.- "METODO DE PREPARACION DE 4-ALILOXI-3-CLO-ROFENILACETATO DE LISINA".

10

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 28 de Junio de 1977

P.A. de BIOCHEFARM S.A.

Victor Gil Vega

