



340846

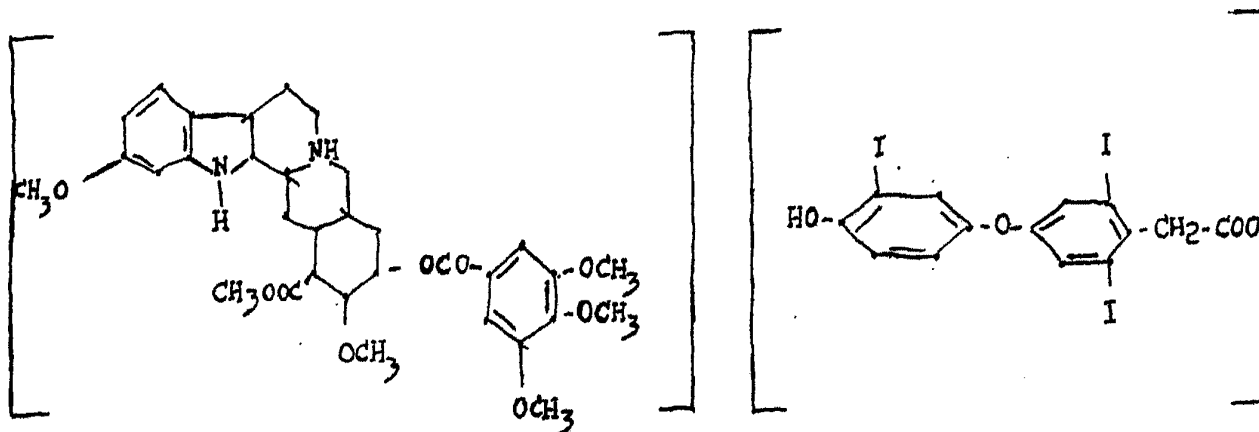
MEMORIA DESCRIPTIVA
 PARA UNA PATENTE DE INVENCION POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA A
 FAVOR DE SOCIETE EGEMA S.A.R.L., DE NACIONALIDAD FRANCESA,
 DOMICILIADA EN PARIS (FRANCIA) 32, rue Eugène Flachat

sobre:

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL COMPUESTO 3,5,3'- TRIODO
 TIROACETATO DE RESERPINA "

La presente invención se refiere a un procedimiento de
 preparación de un nuevo compuesto utilizable en terapéutica,
 por sus propiedades hipotensivas, anti-escleróticas y anti-
 ateromatosas, el 3,5,3'-triiodotiroacetato de reserpina, que
 tiene la fórmula desarrollada siguiente

5



340846



Según se sabe, la reserpina y sus sales, tales como clorhidrato, sulfato, perclorato, nitrato, oxalato, metilbromuro, maleato, picrato, en especial, ejercen una actividad terapéutica hipotensiva, tranquilizante y sedativa.

5 Por otra parte, se conoce que el 3,5,3'- triidotoronina, y más particularmente la L-3,5,3'- triidotironina, ejerce, lo mismo que sus sales, en especial su sal de sodio y su clorhidrato, una acción terapéutica en las insuficiencias metabólicas y las perturbaciones hipotiroideas, así como, accesoriamente, en la
10 amenorrea, tensión pre-menstrual, dismenorrea, esterilidad masculina y, localmente, en los casos de dermatitis por radiación.

Igualmente se sabe que el medicamento conocido con la denominación de "Triac", que es un derivado de la 3,5,3'- triidotironina, en el cual la cadena lateral ácida - aminopropiónica es
15 sustituida por la glicina, ejerce, así mismo que el ácido triidotiropropinónico, que es un derivado de la 3,5,3'- triidotironina, en la cual la cadena lateral alanina está sustituida por el ácido propiónico, una acción hipocolesterolemia.

Se sabe igualmente que determinadas molestias, tales como
20 hipercolesterolemia, hiperneurotonia, constituyen síntomas de acompañamiento de la hipertensión arterial.

Por consiguiente resultaba del mayor interés encontrar un medicamento capaz de ejercer una acción terapéutica simultánea sobre la hipertensión arterial y sobre sus síntomas de acompañamiento.
25

El solicitante ha encontrado en la actualidad tal clase de medicamento, que es el 3,5,3'- triidotiroacetato de reserpina, que ejerce una actividad terapéutica simultánea, tanto sobre la hipertensión arterial como sobre los síntomas de acompañamiento de esta afección.
30

340846



Se obtiene la 3,5,3'-triidotiroacetato de reserpina, partiendo de la comprobación hecha por Dorfmann et alia (Helvetica Chemica Acta 1954, 37, 59), que bases débiles tales como la reserpina, se comportan como bases fuertes, en un medio ácido acético.

5

La presente invención tiene, consecuentemente, por objeto la preparación del 3,5,3'- triidotiroacetato de reserpina, haciendo reaccionar la reserpina con el ácido 3,5,3'- triidotiroacético, en medio ácido acético.

10

Conforme a una versión ventajosa del procedimiento que constituye el objeto de la presente invención, los reactivos puestos en el citado procedimiento se encuentran en estado de soluciones en el ácido acético.

15

Conforme a otra versión ventajosa del procedimiento de la invención, los reactivos que se ponen en el mismo están presentes en cantidades equimoleculares.

20

Conforme a otra versión ventajosa del procedimiento que constituye el objeto de la presente invención, el ácido acético, que sirve de medio de reacción, es un ácido acético concentrado, - - 2 N á 6 N, por ejemplo.

25

El procedimiento de preparación que constituye el objeto de la invención será descrito de forma más detallada en el ejemplo que sigue a continuación, y que se da únicamente a título de ilustración de la invención, pero que no constituye en absoluto limitación alguna.

Ejemplo.-

30

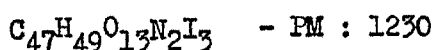
Se disuelven 20 gramos de reserpina comercial en 1200 ml. de ácido acético " N, a la temperatura del baño de maría hirviendo. Queda un ligero insoluble, que se separa por decantación. La solución se enfría en un baño de hielo, y se añaden 20 gramos de ácido 3,5,3'- triidotiroacético, disueltos en 150 ml de ácido acético.



Se forma inmediatamente un precipitado ligeramente coloreado en amarillo. Se deja reposar durante 24 horas. Se orea. Se deja 14 horas en un desecador al vacío sobre potasa. El producto sólido obtenido se vuelve a tomar con agua destilada, hasta la desaparición del olor acético. Se aísla así una primera fracción del producto (20 gramos) después de secarse al aire. (Punto de fusión: 157-162°C).

El filtrado del primer aireado se concentra en el vacío y a 40°C; el residuo semi-sólido se vuelve a tomar con las aguas de lavado del primer chorro. El precipitado se airea y lava como anteriormente con el agua destilada. Se seca al aire y se obtiene así, con un rendimiento del 77%, 11 gramos de 3,5,3'- triidotiroacetato de reserpina, que se funde a los 164-168° C. Se eleva el punto de fusión a 168-172° C. mediante recristalización, a partir del metanol acuoso.

Análisis



	C%	H%	N%
Calculado	45,6	3,9	2,27
Hallado	44,55	4,26	2,46

Propiedades farmacológicas

El estudio de las propiedades farmacológicas y farmacodinámicas del 3,5,3'- triidotiroacetato de reserpina, ha permitido poner en evidencia la escasa toxicidad del nuevo medicamento obtenido, conforme a la presente invención. Además, se ha podido poner de manifiesto que la actividad terapéutica hipotensiva de la reserpina no se disminuye mediante su combinación química con el ácido 3,5,3'- triidotiroacético, ni tampoco la actividad inhibidora que ejerce el ácido 3,5,3'- triidotiroacético sobre los mecanismos respiratorios de las mitocondrias no es disminuída por la combina



ción química de este compuesto con la reserpina.

1 - Toxicidad

La DL₅₀ en la rata, aparece próxima a 100 mg. por Kg.

5 La prueba de toxicidad crónica realizada durante 4 meses con la décima de la DL₅₀ - es decir 10 mg por kg - no ha hecho aparecer lesiones de hígado, de riñones, del bazo, o de la sangre.

El desarrollo de los animales ha proseguido normalmente: tampoco se ha excitado.

2 - Estudio farmacodinámico

10 a) Actividad propia del ácido 3,5,3'- triidotiroacético

Se ha demostrado que este compuesto inhibe la respiración de las mitocondrias en presencia de un aceptante de fosfato: hay disminución de la respiración cuando hay fosforilación.

15 La curva de las variaciones del consumo de oxígeno de un medio, se traza automáticamente mediante un oxígrafo con electrodo de platino vibrante. Se comprueba que para concentraciones en aumento, el ácido 3,5,3'- triidotiroacético provoca una inhibición cada vez más importante (representada por la pendiente de la curva).

20 Después de haber comprobado que la reserpina sola, así como el disolvente utilizado, no modifican más que muy poco la curva de consumo de oxígeno, se utiliza el 3,5,3'- triidotiroacetato de reserpina en concentraciones moleculares equivalentes. La marcha general de las curvas de consumo es comparable a las obtenidas con el ácido 3,5,3'- triidotiroacético.

25 Se puede concluir diciendo que con el 3,5,3'- triidotiroacetato de reserpina, se encuentra prácticamente la inhibición debida al ácido 3,5,3'- triidotiroacético (más la escasa inhibición debida a la reserpina).

30 De cuanto precede, resulta que la actividad del ácido 3,5,3'- triidotiroacético sobre los mecanismos más específicos del comporta



miento de los mitocondrios, se conserva íntegramente en el producto de la reacción de este ácido con la reserpina.

b - Actividad propia de la reserpina

5 - Dosis equimoleculares de 3,5,3'- triidotiroacetato de reserpina (2 mg/kg/IV) y de reserpina (1 mg/kg/IV) se han administrado por vía venosa a dos series de ratas, a las que se les hizo padecer de hipertensión, mediante pellizcos en las carótidas.

10 Las curvas de hipotensiones obtenidas durante la conservación (10h) son significativamente comparables.

Se puede, por consiguiente, concluir, diciendo que sobre el animal en estado de hipertensión provocada por pellizcamiento en las carótidas, la actividad hipotensiva de la reserpina se conserva íntegramente en el producto de la reacción de la reserpina con el ácido 3,5,3'- triidotiroacético.

15 - Las mismas dosis se han utilizado con ratas colocadas en cajas "activométricas" suspendidas, y de las cuales todos los movimientos son contados.

20 La actividad sedativa de la reserpina, se encuentra igualmente de manera íntegra en estas condiciones, en el producto de la reacción de la reserpina con el ácido 3,5,3'- triidotiroacético.

Experimentación clínica

25 La experimentación clínica no ha sido más que muy limitada hasta el momento actual, visto que no se ha referido más que a 4 enfermedades alcanzadas de hipertensión arterial, acompañada de síntomas secundarios.

30 No obstante, esta experimentación, tan limitada como ha sido, ha permitido poner en evidencia una acción terapéutica apreciable, no solamente sobre la hipertensión arterial, sino igualmente sobre los síntomas de acompañamiento de esta afección, notablemente



sobre la hipercolesterolemia y sobre la hiperneurotonía.

Las 4 enfermedades sobre las cuales el nuevo medicamento obtenido conforme a la invención, ha sido experimentado clínicamente, presentaba todas una hipertensión arterial (HTA). En dos casos, se trataba de HTA con arterioesclerosis. En el tercer caso, se trataba de una HTA de la menopausia, y en el último caso de una HTA esencial, no habiéndose podido poner ningún caso de manifiesto.

Estas enfermedades, en enfermos todos ellos de una cincuenta de años, han sido sometidas a la misma terapéutica, siguiendo la misma posología: 2 comprimidos por día de triidotiroacetato de reserpina, dosificados en 2 mg.

Los resultados de la experimentación clínica del nuevo medicamento obtenido conforme a la invención, se han reunido en la Tabla que se expone a continuación.

Caso 1
Hombre de 51 años
HTA
+ arterioesclerosis

Antes del tratamiento 22/10
15 días de tratamiento -
fin del tratamiento (15 días) 18/9
1 semana después de haber cesado el tratamiento 18/9,5

Signos asociados : obesidad

Laboratorio : Colesterol total : 3,90 g.
hiperbetalipoproteinemia
Burststein: 69 U. Vernes

Medicamentos asociados: restricción calórica
iodo

Resultados : Bueno

340846



Bueno

A notar una acción interesante sobre los elementos biológicos :
Colesterol total : 3,10 g.
Burststein : 51 U. Vernes

5

Caso 2
Hombre de 49 años

HTA
+ arterioesclerosis

10	Antes del tratamiento	19/9
	15 días de tratamiento	19/9
	Fin del tratamiento (15 días)	16,5/9
	1 semana después de haber cesado el tratamiento	17,5/9,5

15	<u>Signos asociados:</u>	precordialgias (EGG = normal) hiperneuromía insomnios
----	--------------------------	--

<u>Laboratorio:</u>	Colesterol total : 3,50 g. Burststein : normal Azotemia : 0,57 g.
---------------------	---

Medicamentos asociados: sedativo no barbitúrico

20	<u>Resultados:</u>	<u>Bastante bueno</u> Colesterol total: 3,20 g.
----	--------------------	---

Caso 3
Mujer de 55 años

HTA
menopausia

25

30	Antes del tratamiento	23/12
	15 días de tratamiento	20/11
	fin del tratamiento (15 días)	20/11
	1 semana después de haber cesado el tratamiento	18/10



Signos asociados: signos funcionales
postmenopáusicos
discreta obesidad

Laboratorio:

5

Medicamentos asociados: oestrógenos
restricción calórica
moderada

Resultados: Muy bueno

10

Caso 4
Hombre de 46 años

HTA
"fundamental"

Antes del tratamiento	20/12
15 días de tratamiento	16,5/10
Fin del tratamiento de (15 días)	16,5/10,5
1 semana después de haber ce- sado el tratamiento	17/10,5

15

Signos asociados: cefalias
vértigos
hiperneurotonia

20

Laboratorio: Azotemia 0,62 g.

Medicamentos asociados:

Resultados: Bueno

25

A notar un buen efec-
to sedativo, fuera
de toda otra medica-
ción.

Azotemia : 0,49 g.

30

Los resultados de la experimentación clínica anunciados en lo que precede, ponen de manifiesto que el nuevo medicamento ob-
tenido conforme a la invención es una sustancia que ejerce por

- 10 340846



sí misma una acción terapéutica que anteriormente no se ejercía más que mediante medicamentos diferentes, cuya acción se debía asociar, para permitir la obtención de un resultado terapéutico del mismo orden que el que se obtiene con la ayuda del 3,5,3'-triidotiroacetato de reserpina.

Formas de administración del 3,5,3'- triidotiroacetato de reserpina

El 3,5,3'- triidotiroacetato de reserpina puede administrarse bajo diferentes formas y, en particular, bajo la forma de inyecciones intravenosas o intramusculares, de comprimidos, de grageas, compuestos para beber, supositorios.

A título de ejemplo no limitativo, se citará la forma de administración y la posología que se han utilizado durante la experimentación clínica, a saber 2 a 4 comprimidos de 2 mg. de triido tiroacetato de reserpina, por día.

El resultado de cuanto precede es que el nuevo medicamento obtenido, poniendo en práctica el procedimiento conforme a la invención, presenta numerosas ventajas respecto a los medicamentos conocidos, cuya finalidad es la de tratar afecciones del mismo tipo, en especial porque en este medicamento se combinan en uno solo, una pluralidad de actividades terapéuticas, especialmente una actividad combinada de hipotensor, antiteromatoso y antiesclerosis, conforme se ha puesto claramente de manifiesto, tanto en el estudio farmacodinámico, como en la experimentación clínica, de la que se ha expuesto la tabla anterior.

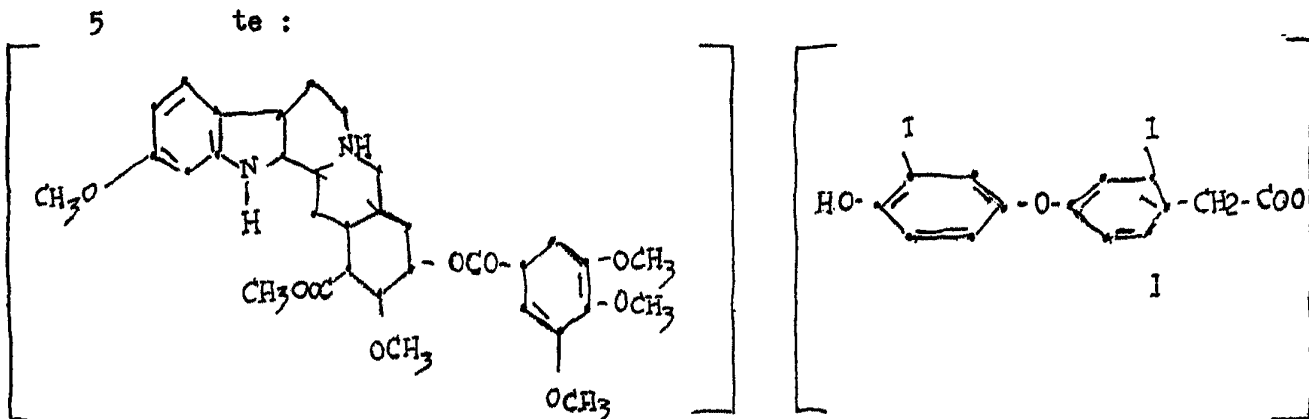
Se deduce que las indicaciones terapéuticas del nuevo medicamento obtenido conforme a la invención se extienden al tratamiento de la hipertensión de los cincuentarios, de la aterosclerosis y de los síndromes preteromatosos, así como al tratamiento de los efectos secundarios de la hipertensión.

N O T A



En resumen : la invención recae sobre las siguientes reivindicaciones :

1.- Procedimiento de preparación del 3,5,3'- triidotiroacetato de reserpina, que presenta la fórmula desarrollada siguiente :



cuyo procedimiento está caracterizado porque se hace reaccionar la reserpina con el ácido 3,5,3'- triidotiroacético, en medio ácido acético.

15 2.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque los reactivos puestos en práctica, están en estado de soluciones en el ácido acético.

3.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 1 y 2 , caracterizado porque los reactivos puestos en práctica, están presentes en cantidades equimoleculares.

4.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el ácido acético que sirve de medio de reacción es un ácido acético concentrado, 2 N a 6 N, por ejemplo.

25 5.- Procedimiento de preparación del compuesto 3,5,3'- triidotiroacetato de reserpina.

Según se describe en esta memoria que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara

Madrid 22 MAY 1967
CARLOS FERNÁNDEZ CANDELAS