

382282



29

Int. Cl.⁴ C07C 63/08 // A61K 31/135

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una Patente de Invención por 20 años, a favor de LABORATORIOS MEDEA, S.A., entidad española domiciliada en BARCELONA, Santa Carolina, 53-59, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LOS ACIDOS YODO-AMINOBENZOICOS Y DE SALES FISIOLÓGICAMENTE ACTIVAS DE DICHS ACIDOS CON CATIONES MINERALES Y ORGANICOS, siendo inventores - D. David Ventosa Bertran, y D. Miguel Ferrer Prats.

=====:

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de los ácidos yodo-aminobenzoicos y de sales fisiológicamente activas de dichos áci

382282



dos con cationes minerales y orgánicos.

- 5.- Durante el siglo pasado, en un tiempo en que la terapéutica disponia de escasos elementos, se comenzó a utilizar el yodo en preparados farmacéuticos, después de comprobar los efectos saludables del clima y los baños de mar, así como del consumo de sal marina, en enfermos escrofulosos y en otras enfermedades de causa por entonces desconocida.
- 10.- Para poder conseguir los beneficios atribuidos al yodo, sin tener que trasladar a los pacientes, se empezaron a usar los yoduros metálicos, especialmente sodico y potásico. Como se prescribían a enfermos de todo tipo, se comprobó una gran mejoría, además de en la tuberculosis cutánea, ósea y ganglionar, en ciertas formas de sífilis, en los enfermos de la aorta y en los bronquíticos y asmáticos.
- 15.- Como los yoduros inorgánicos (sódico, potásico) producían muchos trastornos, de tipo digestivo y cutáneo especialmente (yodismo), comenzaron a introducirse diversos derivados orgánicos con los que disminuye el porcentaje de intolerancias.
- 20.- Actualmente el yodo se utiliza en forma orgánica y en dos grandes grupos de enfermedades:
- 25.- Afecciones circulatorias. Los compuestos yodados orgánicos se indican en todos los trastornos de tipo escleroso. Provocan un arrastre de los lípidos que dan origen a la arterioesclerosis, con lo que se consigue que las arterias, libres de depósitos en sus paredes, recuperen la elasticidad y vuelvan a hacer llegar normalmente la
- 30.-

20-1-75

382282

29



sangre a los órganos de mayor importancia (cerebro, corazón y riñón, etc.)

- 35.- Afecções respiratorias. El yodo se elimina con el moco del aparato respiratorio, fluidifica las secreciones y por lo tanto favorece su eliminación. Produce efectos beneficiosos en las bronquitis secas de los enfisematosos, en el asma bronquial y en las
- 40.- rinofaringitis secas. En el asmático, la terapéutica yodada es quizá la única medicación que desobstruye eficazmente las vías respiratorias. La mejoría de la circulación pulmonar también contribuye a incrementar sus efectos.

- 45.- En los compuestos orgánicos con el yodo unido en forma de sal, este elemento se libera con facilidad, ofreciendo idénticas posibilidades de yodismo que los yoduros metálicos.

- 50.- En un intento de obtener sustancias que a la vez que proporcionaran al organismo los efectos beneficiosos del yodo, eliminaran sus acciones tóxicas que limitaban su empleo en determinados individuos y en todos los casos si la terapéutica debía ser prolongada (como sucede en la mayoría de afecciones en las que se utiliza este principio medicamentoso), nuestro laboratorio -
- 55.- programó una serie de investigaciones que tenían por objeto fijar el yodo al núcleo de una molécula orgánica, de tal manera que, sin perder su actividad, no diera lugar a accidentes de ningún tipo.

- 60.- De las sustancias ensayadas, la que ofreció plena garantía química, farmacológica y clínica, fue el ácido



- 65.- para aminobenzoico. El Paba es el aminoácido aromático más sencillo, posee gran capacidad de reacción, pudiendo dar lugar a sales, esterés, amidas, péptidos, etc. y ligarse con todos los radicales orgánicos, produciendo gran cantidad de derivados. Se encuentra presente en casi todos los seres vivientes y es necesario en toda la escala biológica, desde los microorganismos más elementales a los animales superiores. Tiene categoría de factor vitamínico y se le denomina igualmente Vitamina H. Lo precisan todos los tejidos del organismo, pero los que experimentan antes su carencia, - aún relativa, son aquéllos que conservan durante largo tiempo capacidad reproductora, como el tegumento, los tejidos hematopoyéticos y los órganos de la reproducción.
- 70.- Además de su papel vitamínico, el Paba posee acciones farmacológicas bien caracterizadas que justifican su amplio empleo terapéutico, como su poder contra ricketias y virus y la potenciación de las drogas antirreumáticas y de la mayoría de antibióticos.
- 75.- La inclusión del yodo en el núcleo bencénico del Paba da lugar a la formación de una molécula terapéuticamente activa con cuya administración el organismo se beneficia de los efectos farmacológicos del yodo sin ninguno de sus peligros, y de las propiedades vitamínicas y metabólicas del ácido para aminobenzoico.
- 80.- Sin despreciar las acciones fisiológicas de sus isómeros, de los derivados yodados del ácido p. aminobenzoico, el que ha mostrado mayor actividad y proporcionado mejores resultados clínicos, es el ácido 3-yodo-4-amino
- 85.-
- 90.-



benzoico. Sus ventajas sobre otros compuestos son las siguientes:

95.- Superioridad frente a los demás derivados yodados orgánicos. Es una molécula estable que no contiene yodo libre y no puede producir yodismo.

Acción beneficiosa del Paba. El ácido p. amino benzoico añade su efecto tónico y vitamínico a las acciones del yodo.

100.- Eficacia demostrada del ácido 3-yodo-4-aminobenzoico en las afecciones circulatorias. El Dr. J. González Alvarez, del Instituto de Medicina Experimental de Madrid, llevó a cabo por nuestra cuenta, unas experiencias en las que estudió detenidamente los efectos de dicho ácido. Sus trabajos fueron publicados en la revista Archivos de Medicina Experimental del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. En ellos se demuestra sin lugar a dudas que el ácido 3-yodo-4-aminobenzoico disminuye el colesterol del suero y la tasa de lipoproteínas. Dice textualmente González Alvarez: "El yodo sustituido en un núcleo aromático (ácido 3-yodo-4-aminobenzoico) es beneficioso para mejorar la arterioesclerosis".

105.- Eficacia demostrada del ácido 3-yodo-4-aminobenzoico en las afecciones circulatorias. El Dr. J. González Alvarez, del Instituto de Medicina Experimental de Madrid, llevó a cabo por nuestra cuenta, unas experiencias en las que estudió detenidamente los efectos de dicho ácido. Sus trabajos fueron publicados en la revista Archivos de Medicina Experimental del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. En ellos se demuestra sin lugar a dudas que el ácido 3-yodo-4-aminobenzoico disminuye el colesterol del suero y la tasa de lipoproteínas. Dice textualmente González Alvarez: "El yodo sustituido en un núcleo aromático (ácido 3-yodo-4-aminobenzoico) es beneficioso para mejorar la arterioesclerosis".

110.- Conocidas ya las propiedades del ácido 3-yodo-4-aminobenzoico, se plantea la posibilidad de incrementar sus efectos terapéuticos o polarizarlos hacia determinados campos de la patología humana, mediante la formación de sales de dicho ácido con radicales básicos, minerales u orgánicos. La capacidad de reacción del Paba no ha disminuido con la inclusión de un átomo de yodo en su núcleo.

115.- Conocidas ya las propiedades del ácido 3-yodo-4-aminobenzoico, se plantea la posibilidad de incrementar sus efectos terapéuticos o polarizarlos hacia determinados campos de la patología humana, mediante la formación de sales de dicho ácido con radicales básicos, minerales u orgánicos. La capacidad de reacción del Paba no ha disminuido con la inclusión de un átomo de yodo en su núcleo.



382282

120.- oleo bencénico y es susceptible de combinarse con gran variedad de sustancias que convenientemente elegidas, pueden originar compuestos de gran importancia farmacológica.

125.- Se cita como ejemplo el yodo aminobenzoato de magnesia. Las propiedades farmacodinámicas del magnesio han sido recientemente revalorizadas y puestas al día por Maurat J.P. y Durlach J. (Le magnésium en Therapeutique. La Revue du Praticien, XIX, nº 33, 4811-23, 21 Diciembre 1969) quienes consideran importante destacar la utilidad de este catión en la terapéutica farmacológica de múltiples alteraciones neuromusculares. Manifestaciones patológicas, como parestesias, hormigueo, espasmos y fasciculaciones musculares, responden favorablemente al tratamiento magnésiano, las hiperexcitabilidades neuromusculares reflejas que acompañan a las afecciones reumáticas, son asimismo tributarias de esta terapéutica. También facilita la recuperación funcional de los reumáticos y su reeducación mecánoterápica, evitándose así malposiciones y contracturas fijadas.

140.- El poder decontracturante de las sales de magnesio se basa en la necesidad que tiene el organismo de utilizar este metal como activador catalítico de la ATPasa de la membrana muscular y de otros muchos fermentos.

145.- Dado que las sales de aminoácidos con el magnesio reúnen favorables condiciones para su absorción, se incorpora como catión al ácido 3-yodo-4-aminobenzoico, previo estudio y ensayos clínicos en nuestro laboratorio de inves-



tigación para encontrar el método de síntesis adecuado que será descrito posteriormente en esta memoria.

150.- Los compuestos yodados se vienen empleando en el tratamiento de las artropatías reumáticas crónicas y no han sido desplazados por los principios activos de reciente aparición, por estar confirmada su eficacia terapéutica. Su base clínica es evidente ya que se pone de manifiesto por la desaparición del cuadro sintomológico y por la mejoría de las condiciones anatómicas del conjunto articular y por lo tanto, de su capacidad funcional.

155.- Con la creación del yodo aminobenzoato de magnesio se reúnen en una sola molécula las propiedades antirreumáticas del yodo y del magnesio, junto con los efectos tónico-vitamínicos del Paba, dando lugar a una sustancia bien absorbible y asimilable, atóxica y de excelentes resultados terapéuticos.

160.- El yodo aminobenzoato de colina cuya preparación se describe en la presente memoria constituye otro ejemplo de las posibilidades en terapéutica de las sales del ácido yodo aminobenzoico unido en esta ocasión a una base orgánica, Ya se han detallado los efectos beneficiosos del yodo en trastornos vásculo-metabólicos del tipo de la arterioesclerosis. El tratamiento de este síndrome se beneficia igualmente, con la administración de sustancias lipotrópicas. El concepto de lipotrópico aparece en terapéutica al comprobar que determinados principios activos tienen capacidad de movilizar los --

165.-

170.-



175.- lipoides, impidiendo su depósito en la pared arterial y solubilizando los ya sedimentados y organizados. Al mismo tiempo, ejercen un definido efecto de protección hepática, con lo cual se estimulan las funciones del hígado, en especial la metabólica y antitóxica, cuyo resultado es el incremento funcional de los sistemas de defensa frente a las agresiones patológicas de todo tipo.

180.- La administración de yodo y de colina a un arterioescleroso se traduce por una mejoría subjetiva demostrable por la desaparición de la sintomatología y mediante pruebas funcionales y de laboratorio.

185.- Con la creación del yodo aminobenzoato de colina se reúnen en una sola molécula las acciones medicamentosas del yodo y de la colina que se conservan íntegramente, a la vez que se dispone de una sal atóxica, bien asimilable y absorbible que hace innecesaria la presencia de aniones y cationes no farmacológicamente indispensables, como sucede cuando se administran yodo aminobenzoatos o colina por separado en el tratamiento de la arterioesclerosis.

190.- La presente Patente de Invención se refiere a la preparación de los ácidos yodo aminobenzoicos y de sales fisiológicamente activas de dichos ácidos con cationes minerales y orgánicos.

195.- A continuación se dan cuatro ejemplos (uno de obtención del ácido 3-yodo-4-aminobenzoico, dos de derivados del mismo con cationes minerales y otro con una base



orgánica, la colina), todos ellos con caracter ilustrativo, aunque no limitativo, del procedimiento empleado.

205.- Ejemplo I.- Preparación del ácido 3-yodo-4-aminobenzoico.

Se disuelven 27'5 gramos de ácido p. aminobenzoico en una mezcla de 20 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml. de agua. La solución se enfría, si es necesario, hasta 15º.

210.-

Se disuelven aparte 65'5 gramos de monoclóruo de yodo puro en una mezcla de 70 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 250 ml. de agua, enfriado todo a 5º.

215.-

En un aparato adecuado, provisto de agitación mecánica y baño frigorífico, se añade la solución de clóruo de yodo sobre la del ácido p. aminobenzoico, agitando en frío hasta completar la reacción. El ácido 3-yodo-4-aminobenzoico así obtenido se purifica de la siguiente forma: se filtra el precipitado en un embudo de Buchner,

220.-

se escurre y se deseca a estufa a 80-90º. El producto seco se disuelve en un exceso de solución concentrada de hidróxido amónico, quedando en solución la sal amónica correspondiente, mientras que no se disuelven las impurezas, formadas principalmente por isómeros y ácidos pluriyodados.

225.-

Se filtra la solución y se precipita de nuevo el ácido libre, por adición del ácido clorhídrico diluido, se escurre y lava a fondo y se deseca a baja temperatura. El ácido 3-yodo-4-aminobenzoico así obtenido, es un polvo casi incoloro, de punto de fusión 207-208º.

230.-

382282

29



Ejemplo II.- Preparación del 3-yodo-4-aminobenzoato sódico.

- 235.- Se tratan 27'5 gramos de ácido p. aminobenzoico con 65'5 gramos de monocloruro de yodo, siguiendo exactamente la técnica descrita en el ejemplo anterior. Se purifica igualmente el ácido 3-yodo-4-aminobenzoico obtenido, por redisolución en solución amoniacal y reprecipitación del ácido libre. El ácido escurrido en un Buchner, sin secar, se suspende en 100 ml. de agua destilada,
- 240.- en aparato provisto de agitador mecánico y se calienta a 70-80°. Se le añade poco a poco y sin dejar de agitar, la cantidad necesaria de una solución de carbonato sódico puro al 10%, hasta alcanzar un pH 8, solubilizándose prácticamente todo el ácido. Se filtra la solución y
- 245.- se trata, aún caliente, con 10 gramos de carbón activo, se agita otros 10 minutos y se filtra. La solución de sal sódica así obtenida se deseca al vacío a temperatura inferior a 50°, de preferencia en un aparato atomizador. Se obtiene así el 3-yodo-4-aminobenzoato sódico puro, de color
- 250.- casi blanco, muy soluble en agua, con reacción claramente alcalina.

Ejemplo III.- Preparación del 3-yodo-4-aminobenzoato magnésico.

- 255.- Se tratan 27'5 gramos de ácido p. aminobenzoico con 65'5 gramos de monocloruro de yodo, siguiendo también la técnica y procedimiento descritos en los dos ejemplos anteriores. El ácido 3-yodo-4-aminobenzoico obtenido y purificado por tratamiento amoniacal, se suspende en 200 ml. de agua destilada y se calienta a temperatura próxima a la



- 260.- de ebullición, en aparato provisto de agitación mecánica. Separadamente se prepara una lechada de hidróxido de magnesio, suspendiendo en agua caliente la cantidad equivalente de óxido de magnesio (4 gramos) y añadiendo esta suspensión a la del ácido, siempre con agitación y a temperatura próxima a los 100°, hasta que se haya disuelto prácticamente todo. Se filtra la solución en caliente y se deja enfriar: cristaliza la mayor parte del yodo aminobenzoato de magnesio que se separa por filtración. Por desecación de las aguas madres a baja temperatura, se obtiene una nueva porción, menos pura, del producto. El 3-yodo-4-aminobenzoato neutro de magnesio se presenta como un polvo cristalino, casi incoloro, poco soluble en agua fría y mucho más en caliente.
- 265.-
- 270.-
- 275.- Ejemplo IV.- Preparación del 3-yodo-4-aminobenzoato de colina.
- Se tratan 27'5 gramos de ácido p. aminobenzoico - con 65'5 gramos de mono cloruro de yodo, siguiendo igualmente con exactitud la técnica y procedimiento descritos en ejemplos anteriores. El ácido 3-yodo-4-aminobenzoico se purifica también por tratamiento amoniacal y el producto obtenido se suspende en 100 ml. de agua destilada y se trata con una solución de bicarbonato de colina, previamente vabrada, que contenga en total el equivalente a 0'2 mols de colina base (24'2 gramos). Se mezclan ambas soluciones en aparato agitador, con calefacción suave hasta completa solubilización del ácido yodo aminobenzoico, debiendo quedar la solución final a un pH claramente alcali
- 280.-
- 285.-

382282

29



290.- no (alrededor de 9'0). La solución obtenida se decolora con 5-10 gramos de carbón decolorante puro (exento de materias solubles). se filtra por embudo de Buchner y se escurre y lava el carbón con muy poca agua - destilada. La solución clara se somete a un lavado con éster y se deseca a presión reducida y baja temperatura, dada la fácil alterabilidad de la colina.

295.-

El 3-yodo-4-aminobenzoato de colina es una sal higroscópica, muy soluble en agua, de fórmula bruta -- $C_7H_6NO_2I.C_5H_{13}NO$, cuyo contenido en yodo, correspondiente a la fórmula descrita, ha sido comprobado por el método de Carius y el de nitrógeno por Micro-Kjeldahl.

300.-

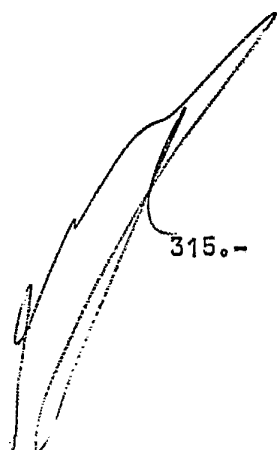
N O T A
=====

Se reivindican como objeto de esta Patente de Invención las siguientes

R E I V I N D I C A C I O N E S
=====

305.- 1ª.- Procedimiento para la preparación de los ácidos yodo-aminobenzoicos y de sales fisiologicamente activas de dichos acidos con cationes minerales y organicos, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar - en solución clorhídrica el ácido para aminobenzoico con el monocloruro de yodo, purificando el producto obtenido por transformación en su sal amónica, con eliminación mediante este proceso de los isómeros antes aludidos.

310.-



315.- 2ª.- Procedimiento para la preparación de los ácidos yodo-aminobenzoicos y de sales fisiologicamente activas de dichos acidos con cationes minerales y organicos, caracterizado por el hecho de preparar el ácido yodo aminobenzoico según la reivindicación 1ª, purificar



lo y eliminar isómeros residuales por el método descrito en dicha reivindicación y hacerlo reaccionar en condiciones adecuadas, con la base correspondiente a la sal deseada, mineral u orgánica.

320.-
325.-

3ª.- Procedimiento para la preparación de los ácidos yodo-aminobenzoicos y de sales fisiológicamente activas de dichos ácidos con cationes minerales y orgánicos, caracterizado por el hecho de preparar el ácido yodo aminobenzoico según la reivindicación 1ª, purificarlo y eliminar completamente los isómeros residuales que pueda contener, según el procedimiento descrito en la propia reivindicación 1ª y hacerlo reaccionar,

330.-

en las condiciones adecuadas, con una sal u otro compuesto mineral u orgánico susceptible de producir la sal deseada correspondiente al ácido yodo aminobenzoico en cuestión.

335.-

4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LOS ACIDOS YODO-AMINOBENZDICOS Y DE SALES FISIOLÓGICAMENTE ACTIVAS DE DICHS ACIDOS CON CATIONES MINERALES Y ORGANICOS.

340.-

Todo ello según se describe y reivindica en la presente Memoria descriptiva, que consta de trece hojas mecanografiadas por una sola de sus caras y debidamente numeradas.

Madrid, 29 de Julio de 1.970

VICENTE OCHOA
P/P

