

Int. Cl.²: C07C//A61K

403314



403314

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIM S.A., de nacionalidad española, residente en Madrid, Avda. de Aragón nº 18, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO 3,4,5 TRIMETOXIBENZOICO Y SUS SALES"

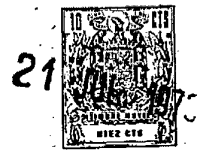
Memoria Descriptiva

El tratamiento de afecciones cardíacas (trombosis, infarto, arritmias, etc) es un problema de suma importancia en el momento actual, realizándose numerosas investigaciones para conocer las causas de estas afecciones y encontrar un metodo apropiado para su tratamiento.

5

En el caso del infarto se han empleado con relativo éxito compuestos con acción hipocolesteriamiante y vasodilatadora.

La presente invención se refiere a la obtención del

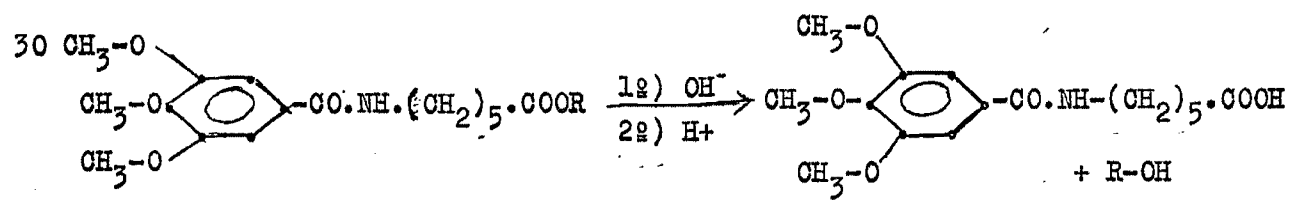
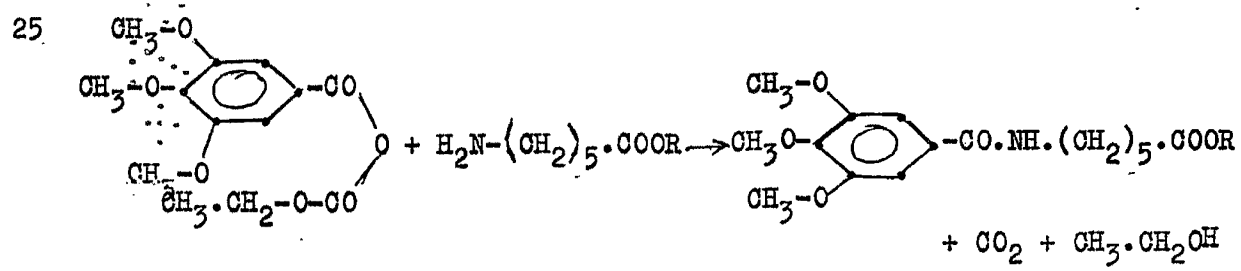
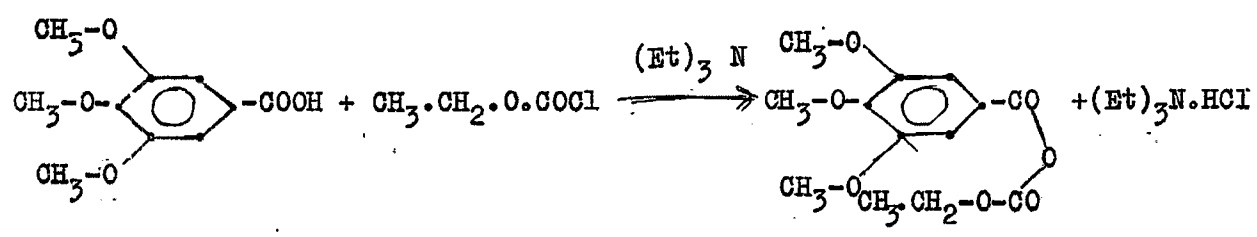


10 ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-ξ-aminocapróico y sus sales no tóxicas, tales como las sales sódica, potásica y cálcica.

Según la vía de administración, se elegirá unas u otras, así para inyectables se utilizarán sales solubles (sódica ó potásica); para administración oral, el ácido libre o preferentemente su sal cálcica si bien pueden utilizarse también las sales solubles.

15 El ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-ξ-aminocapróico, es un sólido blanco cristalino, de punto de fusión 119-120º C. prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona.

20 El esquema del proceso de obtención es el siguiente:





35

El ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil- ξ -aminocapróico se controla por valoración con metóxido sódico 0,1N, y por valoración espectrofotométrica.

La sal cálcica se valora por complexometría de calcio.

40

Se encuentran pequeñas diferencias de riqueza entre ácido precipitado y ácido cristalizado, en cambio la valoración de calcio, es prácticamente la misma en todas las sales cálcicas obtenidas.

A continuación se describen ejemplos del proceso de obtención, a título ilustrativo.

Ejemplo 1

45

Una solución de 212,2 grs de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico en 1000 cc. de tetrahidrofurano seco y 102 grs. de trietilamina, se enfría con agitación entre 0-5 \pm C. Manteniendo esta temperatura y la agitación se añaden gota a gota 110 grs. de cloroformiato de etilo. Inmediatamente comienza a aparecer un precipitado blanco de hidrocloreuro de trietilamina.

50

Terminada la adición del cloroformiato, se agita 15 minutos más y se elimina el hidrocloreuro de trietilamina por filtración a vacío. La solución filtrada que contiene el anhídrido mixto, se pone en un matraz de 3 bocas, con agitador, embudo de goteo y termómetro. Se enfría nuevamente entre 0-5 \pm C y desde el embudo se van añadiendo con agitación 159,2 grs. de ξ -aminocaproato de etilo (o la cantidad correspondiente del ester metílico) disueltos en 300 cc. de tetrahidrofurano. Se

55



60 agita manteniendo la misma temperatura 1,5-2 horas y después,
2 horas más a temperatura ambiente.

65 Al día siguiente se evapora el tetrahidrofurano a vacío quedando un residuo aceitoso de trimetoxibenzoil- ϵ -aminocaproato de etilo (o metilo), el cual, sin purificar, se hidroliza refluendo en 1000 cc. de solución acuosa 2 N de hidroxido sódico o potásico hasta disolución.

La solución acuosa, básica de hidrólisis, se lleva a pH aproximadamente 7,5 con HCl diluido y se decolora con carbón activo.

70 De esta solución se obtiene la sal cálcica, como se describe en ejemplos siguientes o se trata con HCl diluido, con agitación hasta pH aproximadamente 3, precipitando el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil- ϵ -amino caprónico. El sólido se filtra a vacío, se lava con agua fría y se seca primero al aire y después en estufa avvacío a 50-60° C.

75 Se obtienen 300 grs. de producto pp-113-116° C.

Se recristaliza en etanol en la proporción de 3 volúmenes de etanol por 1 parte de ácido.

El ácido recristalizado funde a 119-120° C.

Ejemplo 2

80 325,4 grs. de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil- ϵ -amino caprónico, obtenido según el ejemplo 1, se suspenden en 1.500 cc. de agua destilada. Con agitación y a temperatura ambiente se va añadiendo solución acuosa de bases sódicas (NaOH, NaCO₃H



85 ó Na_2CO_3) hasta pH-7. Se obtiene una solución prácticamente incolora.

Si el ácido utilizado es precipitado queda un pequeño residuo sin disolver que se elimina por filtración, Si se utiliza ácido recristalizado, la solución es total.

90 La solución se evapora a vacío, se liofiliza o atomiza, con lo cual se obtiene la sal sódica del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil- ϵ -aminocapróico (347 grs).

La sal potásica se obtiene como la sódica, utilizando bases potásicas (KOH , KCO_3H ó K_2CO_3): Se obtienen 363 grs.

95 Ejemplo 3:

100 347,4 grs. de sal sódica del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil- ϵ -aminocapróico (ó 363,4 grs. de sal potásica) se disuelven con agitación en 1.500 cc. de agua destilada. Se añaden gota a gota 65 grs. de CaCl_2 disueltos en 300 cc. de agua destilada. Pronto comienza a aparecer un precipitado blanco, amorfo de sal cálcica. Se deja unas horas en reposo y luego se filtra a vacío, se lava con agua y se deseca primero al aire y después en estufa a vacío a 80-90° C.

105 La sal cálcica se puede obtener también partiendo de la solución de sal sódica (o potásica) obtenidas según el ejemplo 2, por precipitación con CaCl_2 como se describe antes.

Ejemplo 4

A una suspensión de 325,4 grs. de ácido 3,4,5-trime



110 toxibenzoil- ξ -aminocaprónico en 1.500 cc. de agua destilada se le añaden, con agitación, a temperatura ambiente 74 grs. de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ sólido ó 56 grs. de CaO . La suspensión, básica en principio, se agita hasta que el pH llega a ser aproximadamente 7. Se deja unas horas en reposo y se filtra a vacío, se oscurece bien el sólido y se lava con agua 2 ó 3 veces.

115 La sal cálcica obtenida se seca primero al aire y después en estufa a vacío a 80-90°C.

Ejemplo 5

120 El residuo de 3,4,5-trimetoxibenzoil- ξ -aminocaproato de etilo (353 grs). o metilo, obtenido según el ejemplo 1, es suspendido en 1.500 cc. de agua. Se trata a reflujo con 74 grs. de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ó con 56 grs. de CaO hasta que la suspensión alcanza un pH próximo a 7. Se deja enfriar, se filtra el sólido a vacío y se lava 2 ó 3 veces con agua.

Se seca al aire y luego en estufa a vacío a 80-90°C.

125 Se obtiene de esta forma la sal cálcica del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil- ξ -amino caprónico.

REIVINDICACIONES

130 1).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 3,4,5 trimetoxibenzóico y sus sales, caracterizado porque los productos reaccionantes son ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico y cloroformiato de etilo (u otro cloroformiato) para formar el anhídrido mixto y condensación con el éster etílico o metílico del ácido ξ -aminocaprónica y posterior hidró-



lisis.

135

2).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 3,4,5 trimetoxibenzóico y sus sales, caracterizado porque los productos reaccionantes con el ácido 3,4,5 trimetoxibenzoil ξ -aminocapróico obtenido según la reivindicación 1) y bases sódicas o potásicas (NaOH, NaCO₃H, Na₂CO₃, KOH KCO₃H y K₂CO₃) aislandose el producto por secado a vacío o atomización.

140

145

3).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 3,4,5 trimetoxibenzóico y sus sales, caracterizado porque los productos reaccionantes son las sales sódica o potásica obtenidas según la reivindicación 2), aisladas o no de su solución de hidrólisis y cloruro cálcico.

150

4).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 3,4,5 trimetoxibenzóico y sus sales, caracterizado porque los productos reaccionantes son el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil ξ -aminocapróico obtenido según la reivindicación 1) y calcio hidróxido, en suspensión acuosa.

155

5).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 3,4,5 trimetoxibenzóico y sus sales, caracterizado porque la hidrólisis de la reivindicación 1) se hace con hidróxido cálcico.

6).- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO 3,4,5 TRIMETOXIBENZOICO Y SUS SALES".



Esta memoria consta de 8 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 30 de mayo de 1.972

(Handwritten signature)

(Handwritten mark)

403315

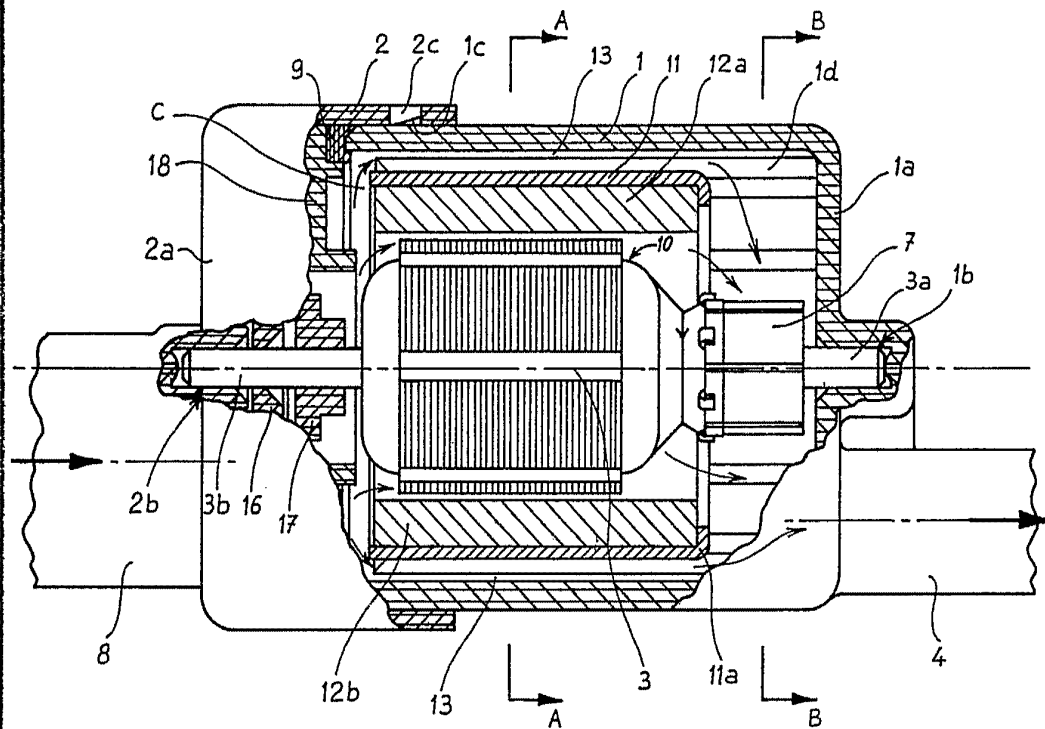


Fig. 1

**ESCALA
VARIABLE**

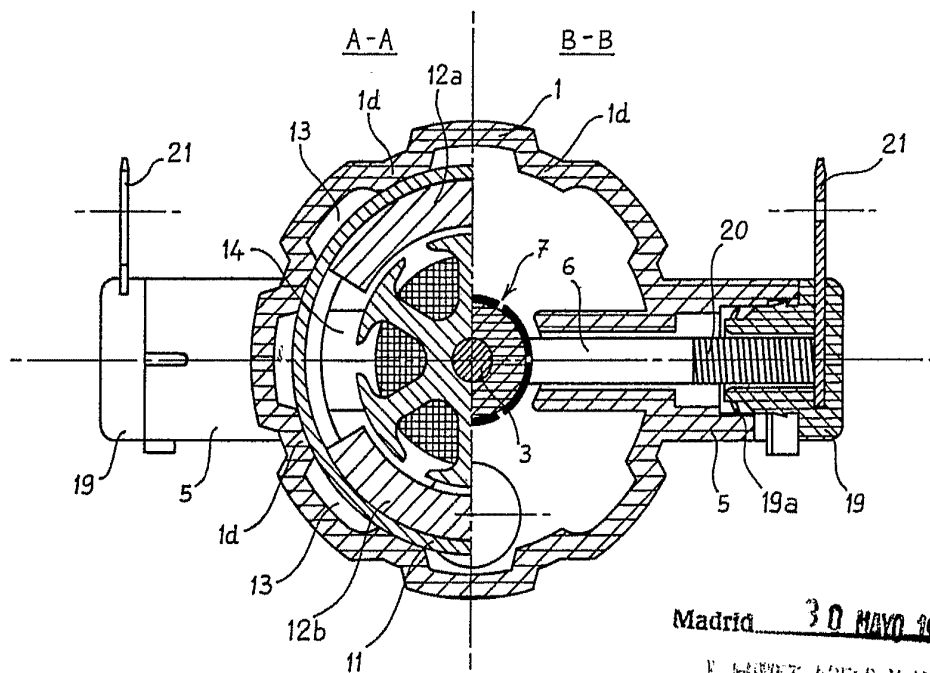


Fig. 2

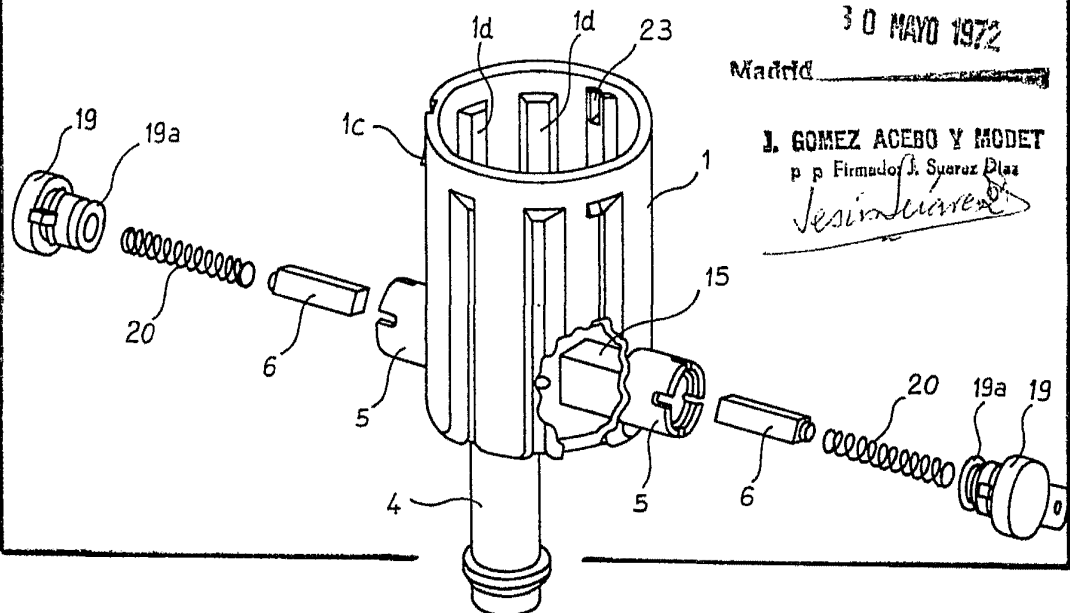
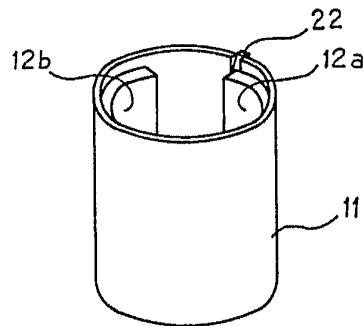
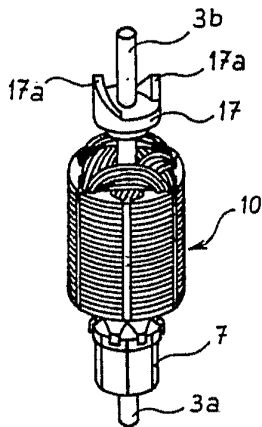
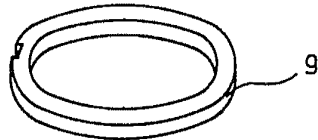
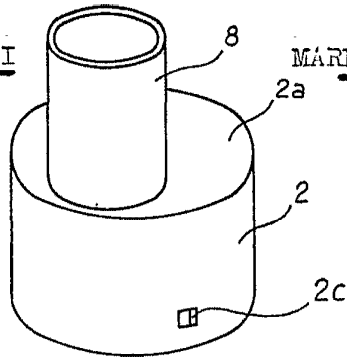
Madrid 30 MAYO 1972

E. GONZALEZ ADEGO Y COLLET

o p. Firmado: J. Suarez Diaz

J. Suarez Diaz

403315



ESCALA
VARIABLE

Fig. 3

30 MAYO 1972

Madrid

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

p. p. Firmado J. Suarez Diaz

Jesús Suarez Diaz