

Int Cl.<sup>4</sup> C07C103/76//A61K31/19

13



A3 405.154 761001 405154 C07C 85/060

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

a favor de

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO- LAFARQUIM, S.A., de naciona  
lidad española, residente en Avda. de Aragón, 18, Madrid, por;  
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDO 3,4,5-TRIMETOXIBEN-  
ZOILAMIDOCARBOXILICO Y SUS SALES".

Memoria descriptiva

5

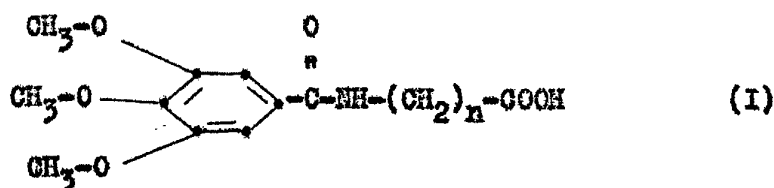
La profilaxis y tratamiento de enfermedades car-  
diacas, tales como la isquemia, trombosis, infarto cardíaco  
y alteraciones del ritmo, es de gran importancia. Se han rea-  
lizado múltiples investigaciones para estudiar las causas de  
estas enfermedades y encontrar un procedimiento adecuado de  
tratamiento, especialmente en la insuficiencia cardíaca y en  
el infarto cardíaco. Para el tratamiento del infarto cardíaco  
se han empleado fármacos que rebajan el nivel sanguíneo de  
la colesteroína, vasodilatadores y anticoagulantes. La fi-

POOR  
QUALITY

10       brilación ventricular es un estado de suma gravedad que es  
tratado mediante electroshock del músculo cardíaco. Otras  
alteraciones del ritmo son tratadas mediante un marcapasos.

          A pesar de que estos procedimientos han mejorado  
notablemente la prognosis de los pacientes cardíacos, sin  
15       embargo, siguen en pie numerosos problemas en estas enferme-  
dades cardíacas y especialmente en el caso del infarto del  
miocardio.

          Este descubrimiento se refiere al ácido 3,4,5-  
trimetoxibenzamido carboxílico y sus sales de fórmula ge-  
20       neral (I)



          en la que n puede tener un valor entre 3 y 8.

25       Entre las combinaciones que pueden corresponder a  
la fórmula (I) se encuentran:

          El ácido 3,4,5 Trimetoxibenzoil -  $\gamma$ -aminobutírico,  
el 3,4,5 Trimetoxibenzoil- $\delta$ -aminovaleriánico, el 3,4,5-tri  
metoxibenzoil- $\epsilon$ -aminocaproico, el 3,4,5-Trimetoxibenzoil-  
30        $\xi$ -aminopentanoico, el 3,4,5-trimetoxibenzoil- $\eta$ -aminooctanoi-  
co y el 3,4,5-trimetoxibenzoil- $\theta$ -aminononánico y sus sales.  
El 3,4,5-trimetoxibenzoil- $\gamma$ -aminobutírico y sus sales es el  
preferido.

Las combinaciones de la fórmula general (I) pueden ser sintetizadas según los métodos químicos generales, como por ejemplo haciendo reaccionar el 3,4,5-Trimetoxibenzoil cloruro con la cantidad correspondiente del ácido aminocarboxílico correspondiente a una temperatura entre unos -5 a +5°C. El aminoácido se adiciona a una cantidad de agua equivalente al peso del ácido y se neutraliza con hidróxido sódico al 30 %. La solución se enfría a -5 + 5°C y se adiciona lentamente y con agitación el 3,4,5 trimetoxibenzoil cloruro. La relación molar entre el aminoácido y el 3,4,5-trimetoxibenzoil cloruro es de 1:1 a 1'5:1. Después de terminada la reacción la solución obtenida se decolora con carbón activo, se filtra y se acidula con ácido clorhídrico o sulfúrico diluidos hasta viraje al rojo congo. El precipitado obtenido del ácido 3,4,5 trimetoxibenzoilaminocarboxílico se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se cristaliza en etanol.

Los productos que entran en la reacción se encuentran todos ellos en el comercio.

El descubrimiento abarca también preparados farmacéuticos que corresponden a una combinación de la fórmula (I) y a las sales que no presentan incompatibilidades farmacológicas. Estos preparados se emplean en la isquemia cardiaca, antes o después de un infarto cardiaco, alteraciones del ritmo que están relacionados con el infarto y alteracio-

60 nec del sistema excito-conductor o cronotropismo. El empleo de estos preparados es una profilaxis activa en casos de amenaza de infarto y supone un tratamiento efectivo después de presentado el infarto.

65 Estos preparados pueden emplearse también en veterinaria, para el tratamiento de animales domésticos, especialmente para perros, en los cuales estas enfermedades cardíacas se presentan con frecuencia.

El infarto cardíaco se presenta con frecuencia sin síntomas previos o bien antes de que el paciente se ponga en tratamiento para combatir estos síntomas.

70 Investigaciones clínicas han demostrado, que la toxicidad de las combinaciones correspondientes a la fórmula (I) es pequeña y no provocan acciones secundarias. Investigaciones farmacológicas han mostrado, que la acción principal de estas combinaciones se realiza sobre el corazón. La única acción observada sobre la circulación ha sido un aumento de la presión sanguínea estática sin variación significativa de la presión arterial media.

75 La dosificación de los preparados de este descubrimiento puede ser ampliamente variada. Se han obtenido buenos resultados con dosis de 25 mg/kg/día a 500 mg/kg/día. En general es adecuada una dosis diaria de 2 a 3 g por persona y día, preferible de 6 g. Esta dosificación corresponde a un peso corporal medio de 60-70 kg. y se corresponde con la do-

85           sis de 20 a 200 mg/kg/día. Son preferibles dosis de 40 a  
100 mg/kg/día. El tratamiento puede hacerse en una sola  
dosis al día o en varias dosis administradas en varios  
intervalos de tiempo. Para el tratamiento del infarto car-  
díaco y de las alteraciones que le acompañan se prefiere  
una sola dosis al día, mientras que para la profilaxis se  
90           prefieren pequeñas dosis repetidas durante el día, por  
ejemplo 500 mg, seis veces al día.

          Los preparados objeto de esta invención pueden  
ser administrados por vía oral, subcutánea, intravenosa o  
intraperitoneal. En la administración subcutánea, intraperi-  
95           toneal e intravenosa se utilizan las combinaciones de for-  
mula general (I) en forma de sus sales hidrosolubles, neu-  
tras. Al objeto pueden ser utilizadas todas las sales so-  
lubles que no presenten incompatibilidades farmacológicas.  
Son preferidas las sales sódicas y potásicas. Para adminis-  
100           tración oral se emplean con preferencia las formas ácidas,  
aunque pueden también ser empleadas sus sales que no presen-  
ten incompatibilidad, como por ejemplo las sales amónicas,  
sódicas, potásicas, magnésicas o cálcicas. Las formas ácidas  
libres pueden también ser empleadas con cantidades equimo-  
105           leculares de carbonato sódico o potásico. Para administración  
intraperitoneal se emplean las sales sódicas debido a su so-  
lubilidad. Para administración oral pueden también emplear-  
se comprimidos con 500 mg de principio activo y conteniendo

un aglutinante usual.

- 110 Los comprimidos para administración humana o a animales pueden contener de 50 a 500 mg de una combinación de la fórmula general (I), ya sea en forma ácida libre o como sal que no presente incompatibilidades farmacológicas. Los comprimidos con 50 mg. de sustancia activa son adecuados para administración oral, especialmente para niños y en veterinaria para pequeños animales. Pueden prepararse comprimidos con menos de 50 mg. de principio activo, que son valiosas en casos especiales, pero en general no son adecuados, ya que una dosis de 50 mg es muy pequeña, ya que el número de comprimidos, necesarios por día y para pacientes médicos, serían excesivos. Los comprimidos con mas de 500 mg. de sustancia activa pueden ser preparados, pero los grandes comprimidos presentarían dificultades al tragarlos en muchos pacientes.

- 125 Los siguientes ejemplos aclaran la invención:

Ejemplo 1

- 130 26'2 g. (0'2 moles) de ácido  $\epsilon$ -aminocaproico se disuelven en 30 ml de agua y se neutralizan con 12'2 g. de hidroxido sódico disueltos en 30 ml de agua. La solución se enfria entre 0 $^{\circ}$  y 5 $^{\circ}$ C y se va adicionando paulatinamente y con agitación, manteniendo la temperatura a 5 $^{\circ}$ C máximo, 36 g. (0'15 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzolilo. Terminada la reacción se trata la solución con carbón activo

135 y se acidula hasta viraje al rojo Congo con ácido clorhídrico diluido. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se cristaliza en etanol caliente. Se obtienen 44 g. de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil- $\xi$ -aminocapropico (el producto se designará en lo sucesivo C-3), con un punto de fusión de 119-120 $^{\circ}$  C. Rendimiento 90 % del teórico.

140 La toxicidad aguda de este producto en forma de sal sódica y por administración oral, en ratas de peso medio de 100 g. es superior a 6 mg/kg (calculado como ácido libre). Por administración intraperitoneal la DL50 es de 2'5 g/kg. Esta dosis es 50 veces superior a la dosis diaria media de tratamiento. Mediante administración intravenosa continua a una velocidad de 1 g/kg/minuto hasta una dosis máxima de 3 g/kg, en 8 animales de ensayo solo hubo una muerte.

150 Por administración intraperitoneal en ratas con peso medio de 20 g. la DL50 resulto entre 2'5 y 3'0 g/kg. por administración oral la DL50 es aproximadamente 5 g/kg.

Mediante infusión intravenosa continua en la proporción de 1 g/kg/minuto (0'2 ml/minuto), con una dosis total de aproximadamente 2'5 g/kg murieron aproximadamente el 50 % de los animales de experimentación.

Los ensayos de tolerancia se realizaron en ratas, a las que diariamente y durante 33 días se les administró

160 500 mg/kg (en forma de una solución al 5 %) e intraperi-  
tonalmente 300 mg/kg (en forma de solución al 6 %). No se  
apreciará ningún cambio significativo en los animales de  
experimentación. No hubo ninguna muerte, ninguna variación  
corporal, ninguna variación del peso del hígado, de los ri-  
ñones, del corazón, del bazo ni de los ovarios.

165 Ejemplo 2

La acción sobre el corazón del producto obtenido  
según el ejemplo 1 fué estudiada en ratas y conejos median-  
te inyección intravenosa de 1 unidad de vasopresina por kg.  
(pitresina, Parke Davis Co), hormona del hipofisis de acción  
170 antidiurética. Es sabido que la administración de vasopresi-  
na produce variaciones de la tensión y de la forma de las  
ondas T. También se producen arritmias e isquemia del mio-  
cardio. Pudo comprobarse que estas alteraciones comprobadas  
en el electrocardiograma, eran suprimidas con la administra-  
175 ción de la combinación del ejemplo 1.

Ejemplo 3

La acción sobre el corazón del producto obtenido  
según el ejemplo (1) fué estudiada en conejos. Se provocó  
artificialmente un infarto de miocardio mediante ligadura  
180 de la arteria izquierda descendente. Un día antes fué admi-  
nistrado a un grupo experimental, vía intraperitoneal, la  
sal sódica del C-3. El C-3 fué administrado en una dosis

185 única intravenosa de 50 mg/kg/día, así como una dosis única intraperitoneal de 50 mg/kg/día. Uno de los animales murió, la causa sin embargo no fue conocida, pero de todas formas no murió de infarto de miocardio.

190 A otro grupo de animales de experimentación se les administró 50 mg/kg de C-3 en dosis total de 150 mg/kg después de la aparición de los síntomas típicos de infarto de miocardio, es decir aproximadamente 10 horas después del infarto. Un tercer grupo sirvió como control. Se obtuvieron los siguientes resultados:

	Número total	Número de muertos	Dosis mg/kg/día
195 Grupo control	24	9	0
Tratados antes del infarto	14	1	100
200 Tratados después del infarto	6	0	150

205 El infarto fue estudiado diariamente mediante el electrocardiograma. La intensidad del infarto fue determinada por la presencia del complejo QS en dos precordiales y por lo menos en una derivación. Se pudo comprobar que el infarto en los animales tratados era menos intenso que en los animales de control.

El influjo del C-3 sobre las alteraciones del ritmo fue determinado mediante dos planes de dosificación. En

210 un caso el medicamento se administró en una dosis única  
de 100 mg/kg, mientras que en el otro caso el fármaco fue  
administrado en cuatro dosis, que suponían 200 mg/kg/día.  
La mitad de cada dosis fue administrada via intravenosa y  
la otra mitad via intraperitoneal. La medida de las alte-  
215 raciones del ritmo, especialmente la intensidad, fue mucho  
menor en los animales tratados con C-3 que en los animales  
de control. El tratamiento con dosis multiples diarias fue  
mas efectivo que el realizado con una sola dosis/día.

Fueron tomados para estudios histológicos 4 cone-  
220 jos del grupo que recibió C-3 en una sola dosis diaria de 50  
mg/kg i.v. y 50 mg/kg i.p. antes de la ligadura coronaria y  
durante 5 dias más después. Otros 3 conejos sirvieron de con-  
trol. Cinco dias despues de provocado el infarto de miocar-  
dio se dejó desangrar a todos los animales y los corazones  
225 fueron oxidados. Rápidamente fueron perfundidos los corazo-  
nes con una solución de formaldehido al 10 %, se fijaron, se  
tiñeron según los métodos usuales. Se obtuvieron los siguien-  
tes resultados histológicos.

a) La zona infartada es mayor en los animales no  
230 tratados que en los tratados con C-3. En los animales de con-  
trol aparecen alteraciones anatómicas no solamente en los te-  
jidos subendocardial y subepicardial, como tambien en el ca-  
so en los animales tratados con C-3, sino que también apa-  
recen en el tejido intramuscular.

235                   b) La actividad de los macrófagos en la zona infartada en los animales de control aparece mucho mas marcada que en los animales tratados.

                  c).- Los animales tratados con C-3, no así los animales de control, muestran un notable número de fibras miocárdicas intactas, que se encuentran mezcladas con el tejido conjuntivo y que sustituyen a las células musculares necrosadas.

240

                  La acción curativa del C-3 sobre el infarto de miocardio de conejos fue estudiada en un grupo de animales en los que el tratamiento comenzó de 8 a 10 horas después de la ligadura de la arteria coronaria. El C-3 fue inyectado a 6 conejos por vía intraperitoneal en una dosis de 50 mg/kg así como por vía intravenosa a 50 mg/kg, cuatro veces al día hasta la terminación del ensayo. Bajo las condiciones citadas, después de 6 días, no hubo ninguna muerte, y las alteraciones de ritmo no se apreciaron. Solamente en un animal apareció en el electrocardiograma el cuadro típico de un gran infarto, mientras que en los otros cinco conejos restantes, el electrocardiograma mostraba solamente un infarto de miocardio de tipo medio. Seis días después de la ligadura de la arteria coronaria, el electrocardiograma mostraba que el infarto de miocardio prácticamente había desaparecido.

245

250

255

Ejemplo 4

El producto C-3 obtenido según el ejemplo 1 fue ad-

260 ministrado oralmente a 50 pacientes cardíacos que mostraron  
síntomas de cardiopatía isquémica debido a infarto de mio-  
cardio, alteraciones del ritmo y del cronotropismo. Las do-  
sis empleadas fueron 3 g/día/persona durante 10 días, en do-  
sis divididas en comprimidos de 500 mg (preparadas según el  
265 ejemplo 9), las cuales fueron administradas 6 veces al día.

En 20 casos de insuficiencia coronaria debida a  
infarto de miocardio se observo una mejoría, que se evidenció  
por una disminución del número y de la intensidad de los ata-  
ques extrasistólicas. En el segundo día despues del infarto  
270 el electrocardiograma era normal, si el tratamiento habia co-  
menzado al poco de producirse el infarto. Se obtuvieron tam-  
bien buenos resultados cuando el tratamiento se instauró 9  
días despues de presentado el infarto. En este grupo se en-  
contraban 20 casos de arritmias extrasistólicas, que despues  
275 de la administración del G-3 mostraron una mejora del ritmo  
cardíaco.

En los otros 10 casos, que mostraban alteraciones  
en el cronotropismo atrioventricular e intraventricular, se  
obtuvo una mejora del estado de los pacientes con la adminis-  
280 tración del G-3.

#### Ejemplo 5

Segun el ejemplo 1 fué sintetizado el ácido 3,4,5-  
trinitrobenzamido- $\delta$ -valerianico. Punto de fusión 140-141 $\bar{2}$  C.  
Este producto y siguiendo la técnica del ejemplo 2, fue em-

285 pleado para estudiar su acción antagonica frente a la vasopresina en conejos. Se obtuvieron resultados análogos.

Ejemplo 6

Según el ejemplo 1 se preparó el ácido 3,4,5-trimetoxibenzamido- $\gamma$ -butírico. Punto de fusión 138 a 140 $\pm$  C.  
290 También fue estudiada en conejos su acción antagónica frente a la vasopresina, obteniéndose resultados semejantes.

Ejemplo 7

Según el ejemplo 1 fué preparado el ácido 3,4,5-trimetoxibenzamido- $\Sigma$ -heptanóico. Punto de fusión 142 a 144 $\pm$ C.  
295 Se estudió, según el ejemplo 2, su acción antagónica frente a la vasopresina y se alcanzaron resultados análogos.

Ejemplo 8

Los ensayos del ejemplo 3 fueron repetidos en 10  
perros con un peso de 8 a 18 kg. Cinco perros fueron empleados como animales de control. Los otros 5 perros fueron tratados con la sal sódica del C-3, Via subcutanea, 1 g. cuatro veces al dia. El tratamiento empezó 4 horas antes del infarto coronario y fue continuado luego diariamente. Todos los  
300 perros no tratados murieron; de los perros tratados solamente murió uno. Los resultados muestran, que igualmente que en los conejos, tambien en los perros, en los cuales el electrocardiograma mostraba sintomas visibles de infarto de miocardio, se disminuye mucho los síntomas del infarto y la mortalidad.  
305

310

Ejemplo 9

500 mg. del producto obtenido segun el ejemplo (1), 50 mg. de almidón de maiz y 50 mg de sacarosa son mezclados y comprimidos en una máquina de comprimir. Son adecuados para la administración oral en medicina humana y en veterinaria en casos de alteraciones cardiacas.

315

Son especialmente apropiadas para la profilaxis del infarto.

Ejemplo 10

320

Para preparar comprimidos de 50 mg, se emplean 50 mg del producto obtenido segun el ejemplo (1), 25 mg. de almidón y 25 mg. de sacarosa, siguiendo la misma técnica que en el ejemplo 9.

Ejemplo 11

325

Calientese a reflujo, con agitación, durante 1 hora, una mezcla de 30 g. (0'21 moles) de lactama caprilica, 25 ml ácido clorhídrico concentrado y 75 ml de agua. A continuación se neutraliza con lejía de sosa al 50% y se añaden 21 g. de hidróxido sódico, disueltos en 200 ml. de agua. La solución se enfría en baño de hielo a 5-10°C y en el intervalo de 2 horas se adicionan 61 g. del cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoilo. Despues de 16-18 horas de agitación se acidula con ácido clorhídrico diluido y el precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua y se cristaliza en una mezcla etanol-agua. Se obtiene el ácido 3,4,5-

330

335 trimetoxibenzoil- $\theta$ -aminooctanoico, de punto de fusión de  
117 - 118 $\frac{1}{2}$  C.

Ejemplo 12

En un balón de tres bocas y de capacidad de 3 li-  
tros, con un termómetro y un agitador, se colocan 300 ml de  
340 agua y 332 g (1'95 moles) del clorhidrato del ácido  $\xi$ -ami-  
nocapróico. A la solución anterior se adicionan unos 350 ml  
de lejía de sosa al 30 % hasta viraje del tornasol. Luego se  
adiciona una solución fría de 122 g. de hidroxido sódico, en  
300 ml de agua y se enfría a 5-10 $\frac{1}{2}$  C, añadiendo a continua-  
345 ción 360 g (1'56 moles) del cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoil  
lo, de tal forma que después de cada adición del cloruro de  
ácido se obtiene una casi solución total. Durante este pro-  
ceso se diluye paulativamente con agua la mezcla reaccionan-  
te, para que no se produzca un espesamiento exagerado. Para  
ello es necesario aproximadamente 1 litro de agua. Terminada  
350 la adición del cloruro de ácido (unos 90 minutos) se mantie-  
ne la mezcla de 16 a 18 horas a temperatura ambiente y con  
agitación, tratándose luego con carbón activo y filtrándose.  
El filtrado se acidula con ácido clorhídrico diluido hasta  
355 viraje al rojo Congo. Se separa el precipitado por filtración  
y lavado cuidadosamente con agua, hasta que el filtrado no  
contiene cloro. Se obtienen 491 g. de producto bruto. Después  
de recristalizado en unos 1200 ml de etanol del 99 % y tra-  
tamiento con carbón activo, se obtienen después de secado a

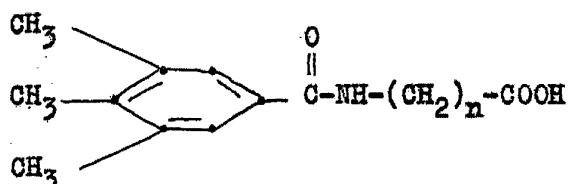
360 70-80° C, 345 g de un producto cristalino blanco formado por el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-ε-aminocaprónico, con un punto de fusión de 121 a 122°. Por evaporación de las aguas madres se pueden obtener otros 90 g más del producto puro. El producto total obtenido es 435 g (86% del teórico).

365

REIVINDICACIONES

1).- Procedimiento para la obtención de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoilamidocarboxílico y sus sales de fórmula general (I)

370



caracterizado porque n puede tener un valor entre 3 y 8.

2).- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque n tiene un valor 3.

375

3).- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque n tiene un valor 4.

4).- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque n tiene un valor 5.

380

5).- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque n tiene un valor 7.

6).- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque una combinación correspondiente a la fórmula I, formada por el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-δ-amino

valerianico, o el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-<sup>γ</sup> -aminobuti-  
385 rico, o el 3,4,5-trimetoxibenzoil-<sup>ε</sup> -aminocaprónico, o el  
3,4,5-trimetoxibenzoil-<sup>ξ</sup> -aminoheptanónico, o el 3,4,5-trimetoxi  
benzoil-<sup>η</sup> -aminooctanónico, o el 3,4,5-trimetoxibenzoil-<sup>θ</sup> -ami-  
nononanónico y sus sales, son sintetizados según métodos químicos  
generales haciendo reaccionar el 3,4,5-trimetoxibenzoil cloruro  
390 con la cantidad correspondiente del ácido aminocarboxílico co-  
rrespondiente a una temperatura entre unos -5 a + 52 C, adicio-  
nándose el aminoácido a una cantidad de agua equivalente al pe-  
so del ácido y neutralizándose con hidróxido sódico al 30 %.

7).- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-  
395 terizado porque la solución se enfría a -5 a + 52 C, adicionán-  
dose lentamente y con agitación al 3,4,5-trimetoxibenzoil clo-  
ruro, siendo la relación molar entre el aminoácido y el 3,4,5-  
trimetoxibenzoil cloruro de 1 : 1, a 1,5 : 1.

8).- Procedimiento según las reivindicaciones anterio-  
400 ras, caracterizado porque después de terminada la reacción la  
solución obtenida se decolora con carbón activo, se filtra y  
se acidula con ácido clorhídrico o sulfuro diluido hasta vira-  
je al rojo congo, siendo separado por filtración el precipitado  
obtenido del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoilamidocarboxílico, la-  
405 vado con agua, secado y cristalizado en etanol.

9).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDO 3,4,5-  
TRIMETOXIBENZOILAMIDOCARBOXILICO Y SUS SALES".

Esta memoria

410 consta de 18 hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo  
lado de sus caras.

Madrid, 26 de Julio de 1972.

A handwritten signature in black ink, consisting of a circular loop followed by a long, sweeping horizontal stroke that extends to the right.