

407880

Int. Cl.: C07C, A61K

407880



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 , 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 método apropiado para su tratamiento.

En el caso del infarto se han empleado con relativo

407880



- 2 -

éxito compuestos con acción hipocolesterimiente y vasodilatadora.

La presente invención se refiere a la obtención del ácido 3,4,5- trimetoxibenzoil - aspártico y sus sales no tóxicas, tales como las sales sódicas, potásicas y cálcicas.

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

El ácido 3,4,5- trimetoxibenzoil - aspártico es un sólido blanco cristalino, de punto de fusión 194 - 197°C prácticamente insoluble en agua.

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

La sal cálcica se valora por complexometría de calcio.

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 demostrativo .

407880

- 3 -

11



Ejemplo 1:

Una solución de 212,2 g. de ácido 3,4,5 - trime
toxibenzóico y 161 g. de aspartato de etilo (o la cantidad
correspondiente del éster metílico) en 1000 cc. de tetrahi
drofurano, se enfría entre 0 - 5°C.

Con agitación y manteniendo la temperatura, se van
añadiendo poco a poco 206,34 grs. de dicitclohexil carbodiimi
da disueltos en 500 cc. de tetrahi
drofurano. Se agita 2 h. a
baja temperatura, 2 h. a temperatura ambiente y se deja una
noche en reposo.

Al día siguiente se añaden 25 cc. de solución 2N
de ácido acético, se agita 15 minutos y se filtra vacío. El
sólido es dicitclohexilurea.

La solución de tetrahi
drofurano, se evapora a vacío
quedando un residuo que es el 3,4,5 - trimetoxibenzoil - aspartato
de etilo, el cual se hidroliza sin purificación previa.

La hidrólisis se realiza, a reflujo con 1000 cc. de
solución 4N de NaOH (ó KOH) hasta disolución. La solución
acuosa básica con partículas en suspensión, se neutraliza con
HCl diluido hasta pH aproximadamente 7 y se decolora con carbón
activo.

De esta solución se puede obtener la sal cálcica co
mo se describe en el ejemplo 3.

La hidrólisis también se puede realizar con $\text{Ca}(\text{OH})_2$
como se describe en el ejemplo 5.

4078801



1974

- 4 -

La solución decolorada, se precipita por adición de HCl diluido hasta pH aproximadamente 3. El sólido se separa por filtración a vacío, se lava con agua fría y se seca primero al aire y después en estufa a vacío a 50-60°C.

Se obtienen 320 grs de ácido 3,4,5,- trimetoxibenzoil aspártico crudo de p.f. 180-35°C.

Se recristaliza en etanol (10 partes alcohol/1 parte de ácido).

El ácido cristalizado funde a 194-197°C.

Ejemplo 2:

----- 327 grs. de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-aspártico obtenido según el ejemplo 1, se suspenden en 1500 cc. de agua destilada. Con agitación y a temperatura ambiente se va añadiendo solución acuosa de bases sódicas (NaOH, NaCO₃H ó Na₂CO₃) hasta pH-7. Se obtienen una solución prácticamente incolora.

La solución se evapora a vacío, se liofiliza o atomiza, con lo cual se obtiene la sal sódica del ácido 3,4,5 trimetoxibenzoil-aspártico (370 grs).

La sal potásica se obtiene como la sódica, utilizando bases potásicas (KCO₃H, KOH ó K₂CO₃).

Ejemplo 3 :

----- 371 grs de sal sódica del ácido 3,4,5-Trimetoxibenzoil-aspártico (ó 400 grs. de sal potásica) se disuelven con agitación en 1500 cc. de agua destilada. Se añaden gota a gota 110 grs de Ca Cl₂ disueltos en 300 cc de agua destilada. Pronto --

407880



1974

- 5 -

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.

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 327 grs. de ácido 3,4,5- trimetoxibenzoil-aspártico en 1500 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, escurre bien el sólido y se lava con agua 2 ó 3 veces.

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

Ejemplo 5 :

El residuo de 3,4,5-trimetoxibenzoil - aspartato de etilo o metilo, obtenido según el ejemplo 1, suspendido en 1500 cc. de agua, se trata a reflujo con 74 grs de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ o con 65 g 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.

407880



- 6 -

Se obtiene de esta forma la sal cálcica del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-aspártico.

REIVINDICACIONES

=====

- 1) Procedimiento de obtención del ácido N(3,4,5-Trimetoxibenzoil)aspártico caracterizado porque los productos reaccionantes son el éster etílico (o metílico) del ácido aspártico y el ácido 3,4,5 Trimetoxibenzoico, utilizando dicitclohexilcarbodiimida como agente condensante y posterior hidrolisis.
- 2) Procedimiento de obtención de las sales sódicas o potásicas del ácido N(3,4,5-trimetoxibenzoil)aspártico, caracterizado porque los productos reaccionantes son el ácido N(3,4,5-trimetoxibenzoil)aspártico, obtenido según la reivindicación 1 y bases sódicas o potásicas (NaOH, NaCO₃, Na₂CO₃, KOH, KCO₃H, K₂CO₃) aislándose el producto por secado a vacío o atomización.
- 3) Procedimiento de obtención de la sal cálcica del ácido N(3,4,5-trimetoxibenzoil) aspártico, caracterizado porque los productos reaccionantes son las sales sódicas o potásicas obtenidas según la reivindicación 2, aisladas o no de su solución de hidrolisis y cloruro cálcico.
- 4) Procedimiento de obtención de la sal cálcica del ácido N(3,4,5-trimetoxibenzoil)aspártico, caracterizado porque los productos reaccionantes son el ácido N(3,4,5-trimetoxibenzoil)aspártico obtenido según la reivindicación 1 y calcio hidroxido en suspensión acuosa.
- 5) Procedimiento de obtención de la sal cálcica del ácido N(3,4,5-trimetoxibenzoil)aspártico, caracterizado porque la hidrolisis

A handwritten signature or set of initials, possibly 'MM', written in dark ink. Below the signature is a horizontal line.

407880

11



- 7 -

de la reivindicación 1 se hace con hidroxido cálcico.

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

Esta Memoria Descriptiva consta de siete hojas
foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 23 de Octubre de 1972

ba

MA