

407883



Int. Cl. C07C, A61K

407883

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.

5

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



10 La presente invención se refiere a la obtención del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-aspártico 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 o potásica); para administración oral, el ácido libre o
15 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^u C. prácticamente insoluble en agua.

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

La sal cálcica se valora por complexometría de calcio.

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

Ejemplo 1:

30 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^o 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.



35 Terminada la adición del cloroformiato, se agita 15 minutos
más y se elimina el hidrocioruro de trietilamina por filtra-
ción a vacío. La solución filtrada que contiene al anhídrido
mixto, se pone en un matraz de 3 bocas, con agitador, embudo
de goteo y termómetro. Se enfría nuevamente entre 0-5º C y
40 desde el embudo se van añadiendo con agitación 161 g. de as-
partato de etilo (o la cantidad correspondiente del éster me-
tílico) disueltos en 500 cc. de tetrahidrofurano. Se agita
manteniendo la misma temperatura 1,5-2 horas y después 2 ho-
ras más a temperatura ambiente.

45 Al día siguiente se evapora el tetrahidrofurano a
vacío quedando un residuo aceitoso de trimetoxibenzoil-aspar-
tato de etilo (o metilo), el cual, sin purificar se hidroliza
refluyendo en 1000 cc. de solución acuosa 4N de hidróxido só-
dico o potásica hasta disolución.

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

55 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 áci-
do 3,4,5-trimetoxibenzoil-aspartico. El sólido se filtra a
vacío, se lava con agua fría y se seca primero al aire y des-
pués en estufa a vacío a 50-60º C.

Se obtienen 320 grs. de producto pp-183-190º C.



60 Se recristaliza en etanol en la proporción de 10 volúmenes de etanol por 1 parte de ácido.

El ácido recristalizado funde a 184-197º C.

Ejemplo 2:

65 327 grs. de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-aspártico, 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 ó Na₂CO₃) hasta pH-7. Se obtiene una solución prácticamente incolora.

70 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.

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.

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

Ejemplo 3:

80 371 grs. de sal sódica del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoil-aspártico (ó 400 grs. de sal potásica) se disuelven con agitación en 1.500 cc. de agua destilada. Se añaden gota a gota 110 grs. de CaCl₂ disueltos en 300 cc. de agua destilada. Pronto comienza a aparecer un precipitado blanco, amorfo de sal cálcica. Se deja una horas en reposo y luego se filtra a vacío a 80-90º C.

407883

21



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

Ejemplo 4:

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

95

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

Ejemplo 5:

100 El residuo de 3,4,5-trimetoxibenzoil-aspártato 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.

105

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

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



407883

REIVINDICACIONES

- 110 1). Procedimiento de obtención del ácido N(3,4,5-trimetoxi benzoil) aspártico, caracterizado porque los productos reaccionantes son el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico y cloroformiato de etilo (u otro cloroformiato) para formar un anhídrido mixto y condensación con el éter metílico o etílico del ácido aspártico y posterior hidrolisis.
- 115 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, NaCO₃H, Na₂CO₃, KOH, KCO₃H, K₂CO₃), aislándose el producto por secado a vacío o atomización.
- 120 3). Procedimiento de obtención de la sal cálcica de 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.
- 125 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 hidróxido, en suspensión acuosa.
- 130



407883

135

5). Procedimiento de obtención de la sal cálcica del ácido N(3,4,5-trimetoxibenzoil) aspártico, caracterizado porque la hidrólisis de la reivindicación 1), se hace con hidróxi-
do cálcico.

6). "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACI
DO 3,4,5 TRIMETOXIBENZOICO Y SUS SALES".

Esta Memoria consta de siete hojas foliadas y meca
nografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 23 de octubre de 1972