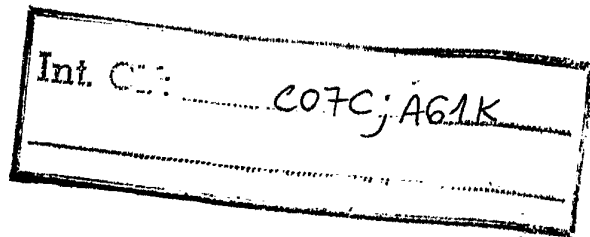


436591



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

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPOSICIONES A BASE DE ACIDO 3,4,5-TRIMETOXIBENZAMIDO-ALCANOICO PARA LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIACAS", a favor de la firma italiana ISTITUTO CHEMIOTERAPICO ITALIANO, S.p.A., residente en Via Crociffisso 12 - MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a la profilaxis y al tratamiento de las enfermedades cardíacas. En particular, se refiere a un procedimiento para el tratamiento de enfermedades cardíacas isquémicas antes o después de un infarto de miocardio, arritmias y perturbaciones de la conducción, mediante la administración de un derivado de un ácido aminoalcanoico.

El tratamiento y la lucha contra las enfermedades cardíacas, como la isquemia resultante de un infarto de miocardio, así como las perturbaciones del ritmo y de la

conducción, constituyen un grave problema. Con frecuencia se ha hecho ya ensayos para conocer las causas profundas y poner a punto un procedimiento apropiado para tratar o luchar contra estas enfermedades, particularmente en lo que

5. concierne a la insuficiencia cardíaca y los infartos de miocardio. Los procedimientos farmacológicos propuestos para luchar contra los infartos de miocardio comprenden el descenso del nivel del colesterol de la sangre, la relajación de las arterias y la administración de anticoagulantes.
10. La fibrilación ventricular es una enfermedad muy peligrosa cuyo tratamiento comprende la administración de electroshocks al músculo cardíaco, mientras que otras perturbaciones del ritmo y de la conducción precisan la utilización de un seno auricular ("pacemaker").

15. La aplicación de estos procedimientos ha mejorado grandemente el pronóstico de estas enfermedades, pero las enfermedades cardíacas y, en particular, el infarto de miocardio permanecen sin embargo generalmente graves.

20. La presente invención tiene por objeto un procedimiento de profilaxis y de tratamiento de las enfermedades cardíacas.

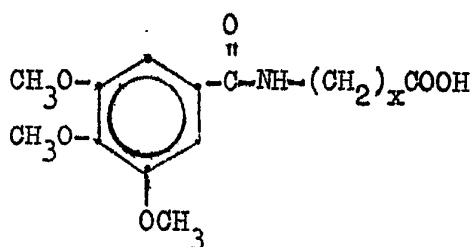
Asimismo tiene por objeto nuevas composiciones farmacéuticas convenientes para la profilaxis y al tratamiento de enfermedades cardíacas.

25. Por otra parte, tiene por finalidad un procedimiento de profilaxis y de lucha contra las enfermedades cardíacas isquémicas, el infarto de miocardio y las perturbaciones del ritmo y de la conducción por administración de derivados de ácido aminoalcanoico.

Ulteriores objetos de la invención se desprenderán de la descripción que sigue.

La invención tiene por objeto los compuestos de la fórmula general:

5.



10.

donde x representa un número entero de 3 a 6, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Se ha descubierto que tal compuesto es eficaz para la profilaxia y el tratamiento de las enfermedades cardíacas, como la isquemia cardíaca y el infarto de miocardio, así como las perturbaciones del ritmo y de la conducción. El compuesto se administra a un paciente de peso medio entre 60 a 70 kg a razón de 2 a 4 g por día. Para la administración por vía intravenosa o intraperitoneal, se prefieren las sales solubles farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención.

20.

Los compuestos de la invención son el ácido gamma-(3,4,5-trimetoxibenzamido)butírico, el ácido delta-(3,4,5-trimetoxibenzamido)valérico, el ácido épsilon-(3,4,5-trimetoxibenzamido)caproico y el ácido tseta-(3,4,5-trimetoxibenzamido)heptanoico, así como sus sales aceptables farmacéuticamente. Se prefiere el derivado del ácido caproico y en lo que sigue se le llamará compuesto C-3.

25.

- Se preparan estos compuestos haciendo reaccionar cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo con el ácido aminoalcanoico correspondiente, a una temperatura de aproximadamente -5 a +5°C. En el procedimiento de la invención, se pone
5. en suspensión el aminoácido libre en una cantidad aproximadamente igual de agua (en peso), luego se neutraliza la suspensión por medio de una solución de hidróxido de sodio (a aproximadamente el 30% en peso). Se enfria la mezcla hasta una temperatura de -5 a +5°C, luego se añade gradualmente,
 10. bajo agitación, cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, manteniéndose la temperatura por debajo de 5°C. La relación del aminoácido al cloruro de ácido es generalmente de aproximadamente 1:1 a 1,5:1. Se trata la solución resultante con carbón con miras a decolorarla, se elimina el carbón,
 15. por ejemplo mediante filtración, luego se neutraliza la solución por medio de HCl o de H₂SO₄ diluido, aproximadamente hasta el punto de viraje del rojo congo. Se separa el precipitado resultante, por ejemplo mediante filtración o centrifugación, se le lava con agua, se le seca, luego se
 20. le reocrystaliza en etanol antes de separarlo por filtración, centrifugación o decantación y de secarlo. El cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo y el ácido épsilon-amino-caproico son asequibles en el comercio en calidades convenientes para la preparación de los compuestos de la invención.
 25. Se preparan los ácidos aminovalérico, aminobutírico y aminheptanoico correspondientes mediante técnicas conocidas, por ejemplo mediante hidrólisis de las lactamas correspondientes, sirviendo el ácido clorhídrico de catalizador. Entonces se hacen pasar las sales así obtenidas en una resina intercambiadora de iones con miras a obtener

el aminoácido libre.

- De acuerdo con el procedimiento de la invención, se administran los compuestos de la fórmula anterior para el tratamiento de enfermedades cardíacas isquémicas, antes o después de un infarto de miocardio, perturbaciones del ritmo ligadas o no a un infarto, y perturbaciones de la conducción. La administración de estos compuestos es eficaz para la profilaxia y el tratamiento del infarto de miocardio. El procedimiento de la invención es conveniente en medicina veterinaria, principalmente para el tratamiento de animales domésticos, en particular perros, que sufren frecuentemente enfermedades cardíacas.

- El infarto de miocardio se presenta con frecuencia sin síntomas previos o antes de que el paciente haya buscado asistencia. Sin embargo, es posible detectar los síntomas de una crisis amenazadora, en cuyo caso la administración rápida de los compuestos de la invención permite obtener buenos efectos profilácticos.

- Los compuestos de la presente invención tienen una escasa toxicidad y no inducen ningún efecto secundario en el curso de los ensayos clínicos. Los ensayos farmacológicos indican que el compuesto C-3 ejerce su efecto principal sobre el corazón. Un aumento de la presión sanguínea estática, sin cambio significativo de la presión arterial media, es el solo efecto observado sobre el sistema circulatorio.

Las dosis de los compuestos de la presente invención pueden variar mucho. Se han obtenido buenos resultados con dosis que se escalonan de 25 a 500 mg por kg y por día. En el caso de ensayos clínicos efectuados sobre pacientes

- que sufren enfermedades de las antes citadas, se constata en general una mejora para dosis de 2 a 4 g por día, de preferencia de aproximadamente 3 g por día. Estas dosis se administran a pacientes que pesan de promedio de 60 a 70 kg,
5. lo que corresponde generalmente a una dosis de aproximadamente 25 a 70 mg por kg y por día. Una dosis de aproximadamente 40 a 50 mg por kg y por día es la preferida. Los compuestos de la invención pueden administrarse en una sola dosis diaria o en varias dosis tomadas a intervalos regulares.
10. Para el tratamiento del infarto de miocardio y de perturbaciones asociadas, se prefiere en general la administración en una sola dosis diaria, pero para la profilaxia se prefieren dosis menores regulares, por ejemplo de 500 mg, tomadas seis veces por día.
15. Los compuestos de la invención puede administrarse por vía oral, subcutánea, intravenosa o intraperitoneal. Los compuestos administrados por vía subcutánea, intraperitoneal o intravenosa, se presentan bajo forma de sus sales neutras hidrosolubles. Resulta conveniente toda sal farmacéuticamente aceptable, siendo preferidas las sales de sodio y de potasio. La sal de sodio es particularmente preferida. Para la administración por vía oral, los compuestos se presentan de preferencia bajo forma de ácidos libres, pero las sales aceptables farmacéuticamente, por ejemplo
20. las sales de amonio, de sodio, de potasio, de mangesio o de calcio, son asimismo convenientes. Los ácidos libres de la invención pueden administrarse igualmente en mezcla con una cantidad molar equivalente de bicarbonato de sodio o de potasio. En los ejemplos que siguen, se administra el compuesto C-3 por vía intraperitoneal bajo forma de sal de sodio siendo esta fácilmente manipulada bajo forma
- 25.

de una solución acuosa, siendo calculadas las cantidades indicadas sobre la base del ácido libre. Los compuestos administrados por vía oral se presentan ventajosamente bajo forma de comprimidos que contienen 500 mg del compuesto, asociado a un ligante apropiado clásico.

5. Los comprimidos convenientes en medicina humana o veterinaria contienen ventajosamente de 50 a 500 mg de compuesto de la invención, bajo forma de ácido libre o de una sal aceptable farmacéuticamente. Los comprimidos que
10. solamente contienen 50 mg de agente activo son convenientes para la administración por vía oral, especialmente para los infantes en estado de lactancia y a los niños de corta edad, así como en la medicina veterinaria para animales de pequeña talla. Los comprimidos que contienen me-
15. nos de 50 mg pueden ser preparados y son útiles en casos especiales, pero en general una dosis inferior a 50 mg es demasiado débil, en la práctica, haciéndose excesivamente grande el número de comprimidos necesarios por día para un paciente medio. Igualmente pueden prepararse com-
20. primidos que contengan más de 500 mg, pero son difíciles de tragar para la mayoría de los pacientes.

EJEMPLO 1

- Se disuelven 26,6 g de ácido épsilon-aminocaproico (0,2 moles) en 30 cc de agua, luego se neutraliza
25. la solución por medio de 12,2 g de NaOH en solución en 30 cc de agua. La mezcla se enfría hasta 0 - 5°C antes de adicionar gradualmente bajo agitación 36 g de cloruro de 2,4,5-trimetoxibenzoilo (0,15 moles), manteniéndose la temperatura a 5°C máxima. Se trata la solución
30. resultante mediante carbón, se filtra y se acidifica

por medio de ácido clorhídrico diluido hasta el punto de viraje del rojo congo, provocando así una precipitación.

Se filtra el precipitado y se lava en agua y se le seca antes de reorystalizar en el etanol caliente. Se filtran

5. entonces los cristales, que se secan para obtener 44 g de ácido épsilon-(3,4,5-trimetoxibenzamido)-saproico (compuesto C-3), que funde a 119-120°C; el rendimiento es del 90%.

Se determina la toxicidad aguda por vía oral del compuesto C-3 al convertir el ácido libre en sal de sodio

10. y al administrar a ratas hembras que pesan aproximadamente 100 g. La DL_{50} por vía oral no ha podido establecerse, pero es superior a 6 g por kg (sobre la base del ácido libre), lo que representa la cantidad máxima que ha podido ser administrada. Para la administración por vía intraperitoneal, el DL_{50} es de 2,5 g por kg, es decir, 50 veces

15. la dosis diaria media. El compuesto, administrado por inyección intravenosa continua a razón de 1 g por kg y por minuto con un máximo de 3 g por kg, provoca la muerte de un animal sobre 8.

20. La DL_{50} del compuesto, administrado por vía intraperitoneal a ratones hembra que pesan aproximadamente 20 g, es superior a 2,5 e inferior a 3,0 g por kg, por vía oral, siendo la EL_{50} de aproximadamente 5 g por kg. Mediante inyección intravenosa continua a razón de 0,2 cc por

25. minuto (1 g por kg y por minuto) con una dosis total de aproximadamente 2,5 g por kg, el compuesto C-3 provoca la muerte de aproximadamente el 50% de los animales.

Se efectúan ensayos de tolerancia sobre 30 ratas hembras administrando diariamente, durante 33 días

30. por vía oral, una dosis de 500 mg por kg (solución al 5%)

- y por vía intraperitoneal una dosis de 300 mg por kg (solución al 6%). No se constata ningún cambio notable en el curso de estos ensayos de tolerancia. No se observa ninguna muerte, ninguna modificación somática, ni fructuación del peso del hígado, de los riñones, de las glándulas suprarrenales, del corazón, del brazo ni de los ovarios. Se observa una ligera inflamación del hígado y de los riñones de aquellos animales que han recibido el compuesto C-3, así como de ciertos testigos, pero ello se considera solamente con un efecto insignificante en lo que respecta a la toxicidad específica del compuesto C-3.

EJEMPLO 2

- Se determina el efecto sobre el corazón del compuesto C-3 preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, en ratas y en conejos, mediante inyección intravenosa de 1 unidad por kg de vaso-presina (Pitressin, vendida por Parke, Davis. Co.) que es una hormona pituitaria entidiurética. Como se sabe, la administración de vaso-presina provoca variaciones en la amplitud y la morfología de la onda T. Este compuesto provoca igualmente la arritmia y la isquemia del miocardio. La administración del compuesto C-3 permite impedir estas alteraciones electrocardiográficas. No resulta de la administración del compuesto C-3 ninguna dilatación coronaria, ni reducción aparente de la facultad de contracción de los ventrículos.

EJEMPLO 3

- Se efectúan ensayos sobre conejos por lo que respecta al efecto sobre corazón del compuesto C-3, preparado según el procedimiento del Ejemplo 1. Se provoca un infarto de miocardio al ligar la arteria coronaria descen-

- diente izquierdo con miras a detener completamente el flujo sanguíneo. A un grupo de animales, se administra 1 día antes del ligado de la arteria, el compuesto C-3 bajo forma de sal de sodio por vía intraperitoneal. Se administra una sola dosis de 50 mg por kg y por día, por vía intravenosa, y una sola dosis de 50 mg por kg y por día por vía intraperitoneal. Muere un solo animal por una razón desconocida. La muerte no resulta provocada por un infarto de miocardio. A otro grupo, se inicia la administración del compuesto C-3, a razón de 50 mg por kg, con una dosis total de 150 mg por kg, después de la aparición neta de los síntomas del infarto de miocardio, es decir, 10 horas después del ligado. Un tercer grupo se toma como testigo. Se obtienen los siguientes resultados.

	<u>Número de animales</u>	<u>Número de muertes</u>	<u>Dosis</u>
15. Testigo	24	9	ninguna
tratados antes del ligado	14	1	100 mg/kg/día
Tratados después del ligado	6	0	150 mg/kg/día

20. Se observa diariamente la evolución del infarto mediante un electrocardiograma. Se determina la gravedad del infarto por la presencia del complejo QS en las dos derivaciones precordiales y en a lo menos una periférica, de la manera habitual. Se determina así que el infarto es menos grave en aquellos animales tratados que en los testigos.

25. Se evalúa la influencia del compuesto C-3 sobre las arritmias al aplicar dos tipos de administración; en uno de ellos, la dosis diaria de 100 mg por kg es administrada en una toma, y en el otro, la dosis diaria de 200 mg

por kg es administrada en cuatro tomas. Se inyecta la mitad de cada dosis por via intravenosa y la otra mitad por via intraperitoneal. El nivel de arritmia, particularmente en los casos mas graves, es más inferior en los animales tratados por el compuesto C-3, que en los animales testigos.

Además, la dosis superior diaria administrada en muchas tomas actúa más eficazmente que la dosis única, más débil.

- Para ensayos histológicos, se seleccionan cuatro conejos del grupo que recibe el compuesto C-3 en una sola dosis diaria de 50 mg por via intravenosa y de 50 mg por kg por via intraperitoneal desde el dia precedente al ligado de la arteria coronaria y todavía 5 días después. Otros tres conejos se toman como testigo. Cinco días después del ligado, se sacrifican todos los animales, a los cuales se extrae el corazón. Se efectua rapidamente la perfusión del corazón por medio de formalina al 10%, se le fija y se le colorea de la manera habitual. Las constataciones histológicas más importantes son las siguientes:
10. a) la zona de infarto está más extendida en los animales no tratados que en los animales tratados por el compuesto C-3; además, en los conejos testigos, las lesiones concier-
nen no solo a los tejidos subendocárdicos y a los tejidos subepicárdicos, como ocurre en el caso de los animales tratados por el compuesto C-3, sino igualmente en los tejidos intramurales;
 15. b) la actividad de los macrofagos en la zona alcanzada es mucho más pronunciada en los testigos que en los animales tratados;
 20. c) los conejos tratados por el compuesto C-3, contrariamente a los animales testigos, presentan un número apreciable de fibras miocárdicas intactas
 25. mezcladas al tejido conjuntivo que reemplaza las células
 - 30.

musculares con necrosis.

- Se evalúa el efecto curativo del compuesto C-3 en el infarto de miocardio de los conejos, en un grupo en el que el tratamiento es emprendido de 8 a 10 horas después del ligado de la arteria coronaria. Se administra el
5. compuesto C-3 a seis conejos por vía intraperitoneal a razón de 50 mg por kg y por vía intravenosa a razón de 50 mg por kg, 4 veces por día hasta el final del ensayo. En estas condiciones, 1) no se registra ninguna muerte durante los
10. 6 días; 2) no se manifiesta ninguna arritmia; 3) un solo animal presenta un electrocardiograma típico de un infarto grave, mientras que los electrocardiogramas de otros cinco conejos son típicos de un infarto medio. Seis días después de la oclusión de la arteria coronaria, los electrocardio-
15. gramas indican la desaparición prácticamente completa del infarto en todos los animales.

EJEMPLO 4.

- Se administra 6 veces por día el compuesto C-3, preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, por vía oral a 50
20. pacientes que sufren enfermedades cardíacas y que manifiestan los síntomas de enfermedades isquémicas debidas a infarto de miocardio, arritmia y perturbaciones de la conducción, a razón de 3 g por día durante 10 días en comprimidos de 500 mg (descritos en el Ejemplo 9).

25. Sobre los 20 casos de insuficiencia coronaria debida a un infarto de miocardio, se observa una mejora en lo que concierne a la tolerancia al esfuerzo, poniéndose en evidencia esta mejora por una reducción del número y de la intensidad de los ataques estenocárdicos. El
20. segundo día después del infarto, el electrocardiograma es

normal cuando el tratamiento se emprende justamente después de la aparición del infarto, pero se obtienen buenos resultados incluso cuando el tratamiento se emprende después de 8 días del infarto.

5. En este grupo, sobre los 20 casos de arritmia extrasistólica, se constata una mejora del ritmo después de la administración del compuesto C-3.

10. Los otros diez casos presentan perturbaciones de conducción atrioventricular e infraventricular. Estos presentan una mejora después de la administración del compuesto C-3.

EJEMPLO 5

15. Se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, el ácido 3,4,5-trimetoxibenzamido-delta-valérico (que funde a 140-141°C) reemplazando el ácido épsilon-aminocaproico por el ácido delta-aminovalérico. Se determina la actividad anti-Pitressin del compuesto obtenido, sobre conejos tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, siendo similares los resultados obtenidos.

20.

EJEMPLO 6

25. Se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, el ácido 3,4,5-trimetoxibenzamido-gamma-buti-
rico (que funde a 138-140°C), pero reemplazando el ácido épsilon-aminocaproico por el ácido gamma-aminobuti-
rico. Se determina la actividad anti-Pitressin del compuesto resultante, sobre conejos tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, siendo similares los resultados obtenidos.

EJEMPLO 7

5. Se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, el ácido 3,4,5-trimetoxibenzamida-zeta-heptanoico, que funde a 142-144°C, pero reemplazando el ácido épsilon-aminocaproico por el ácido zeta-aminheptanoico. Se determina la actividad anti-Pitressin del compuesto resultante tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, siendo similares los resultados obtenidos.

EJEMPLO 8

10. Se repiten los ensayos del Ejemplo 3, pero tomando 100 perros que pesan de 8 a 18 kg en lugar de conejos. Cinco de entre ellos no se tratan y sirven de testigo. Los cinco animales restantes se tratan con el compuesto C-3 (sal de sodio), a razón de 1 g por animal, administrado por vía subcutánea, 4 veces por día. Se empieza el tratamiento 4 horas antes del infarto y se le prosigue a continuación diariamente. Todos los perros no tratados mueren, mientras que solamente una muerte se produce en los perros tratados.
- 15.

- Los resultados muestran que tanto sobre los perros como sobre los conejos, el tratamiento reduce grandemente los síntomas electrocardiográficos del infarto de miocardio y reduce el nivel de mortalidad.
- 20.

EJEMPLO 9

25. Se prepara una composición farmacéutica en forma de comprimidos al mezclar, por comprimido, 500 mg del compuesto C-3 con 50 mg de almidón de maíz y 50 mg de sacarosa. Se comprime la mezcla en una máquina formadora de comprimidos. Los comprimidos obtenidos son convenientes para la administración por vía oral para el hombre y los animales que sufren enfermedades cardíacas. Son particularmen-
- 30.

te convenientes para la profilaxia de una colusión coronaria probable resultante de un infarto.

EJEMPLO 10

5. Se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9, una composición farmacéutica que conviene en especial para la administración a niños de corta edad y a animales de pequeña talla, pero a partir de las cantidades siguientes por comprimido: compuesto C-3, 50 mg, almidón 25 mg, sacarosa 25 mg.

10.

= . =

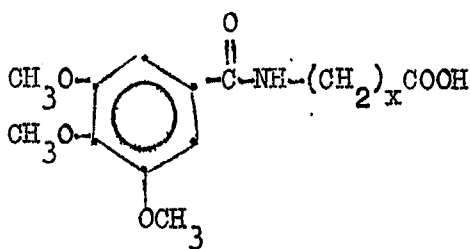
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones.

15.

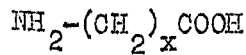
1.-Procedimiento de preparación de composiciones a base de ácido 3,4,5-trimetoxibenzamido-alcanoico para la profilaxis y tratamiento de enfermedades cardiacas, de la fórmula estructural

20.



25.

donde x representa un número entero de 3 a 6, y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado en que se hace reaccionar cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo con la sal de sodio de un aminoácido de la fórmula:



donde x representa un número entero de 3 a 6,

a una temperatura de aproximadamente $0 \pm 5^\circ\text{C}$, se decolora la solución así obtenido por medio de carbón activo, se filtra la solución y se la acidifica mediante ácido clorhídrico o ácido sulfúrico disuelto hasta el punto de viraje del rojo congo, precipitando así el compuesto según la reivindicación 1, luego se separa y se purifica el compuesto.

5.

10.

2.- Procedimiento de preparación de composiciones a base de ácido 3,4,5-trimetoxibenzamido-alcanóico para la profilaxis y tratamiento de enfermedades cardíacas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15.

Madrid, a 14 de Abril de 1975

p.a.

JAIMÉ BERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORA