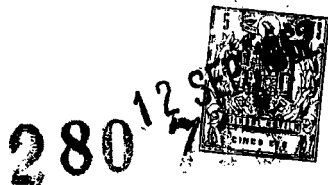


280713



280713
12 SEP. 1962

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de L'EQUILIBRE BIOLOGIQUE, entidad francesa, esta-
blecida en Amilly (Loiret) Francia, por:
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS ALCANFORADOS DE
LA 2-AMINOTIAZOLINA"

5 La presente invención tiene por objeto un procedi-
miento de preparación de derivados alcanforados de la 2-
aminotiazolina, constituidos por el canforato de 2-amino-
tiazolina, el canfocarbonato de 2-aminotiazolina y el can-
fo-sulfonato de 2-aminotiazolina.

10 Estos compuestos son sales de 2-aminotiazolina y de
un derivado ácido del alcanfor, y constituyen compuestos
nuevos químicamente definidos. Presentan interesantes pro-
piedades terapéuticas como entitusígenos y analépticos --
respiratorios.

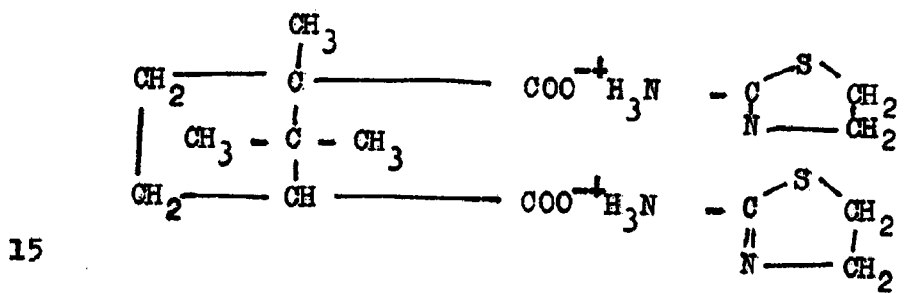


El procedimiento de preparación de estos compuestos según la invención, está caracterizado porque se salinifica el derivado ácido correspondiente del alcanfor por medio de la 2-aminotiazolina, poniendo en contacto los reactivos en presencia de un disolvente, tal como agua o alcohol.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1: Canferato de 2-aminotiazolina.

Tiene como fórmula bruta $C_{16}H_{28}O_4N_4S_2$ (P.M. 404) y como fórmula desarrollada:



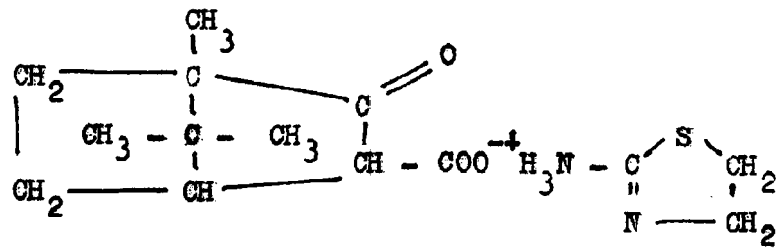
Este compuesto se presenta en forma de un polvo microcristalino blanco soluble en agua, insoluble en etanol y éter. El punto de fusión medido en tubo capilar es de -186 a 188°C.

20 Su preparación puede efectuarse de la forma siguiente: 40,4 g de ácido canférico (0,2 mol) y 40,8 g de 2-aminotiazolina base (0,4 mol), se disuelven en caliente, cada uno en 50 ml de etanol. Las dos soluciones se mezclan lentamente, porque se produce un fuerte desprendimiento de calor, precipita la sal inmediatamente, se filtra sobre un Buchner, después de enfriamiento, y se lava sobre el filtro con etanol. El rendimiento mínimo es del 85%.

EJEMPLO 2: Canfo-carbonato de 2-aminotiazolina.

30 Tiene como fórmula bruta $C_{14}H_{22}O_3N_2S$ (P.M. 298) y como fórmula desarrollada:

280713



5

Este compuesto se presenta como un polvo microcristalino blanco, soluble en agua y etanol a 95%, insoluble en éter. El punto de fusión medido en tubo capilar, es de 138-139°C.

10

Su preparación se puede efectuar de la forma siguiente:

se ponen en suspensión 19,6 g de ácido canfo-carbónico (0,1 mol) en 25 ml de agua y se calienta a baño maría, añadiendo 10,3 g de 2-aminotiazolina base (0,1 mol) en solución en 20 ml de agua; se obtiene así una disolución completa del ácido canfo-carbónico. La solución se filtra inmediatamente y se cristaliza por enfriamiento; se filtra sobre un Buchner y se lava con etanol. Se obtiene una nueva fracción por concentración a vacío de las aguas madres. El rendimiento mínimo es de 65%.

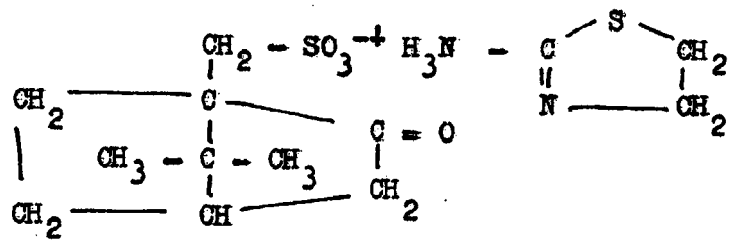
15

20

EJEMPLO 3: Canfo-sulfonato de 2-aminotiazolina.

Tiene como fórmula bruta $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$ (P.M. 334) y como fórmula desarrollada:

25



30

Este compuesto se presenta en forma de un polvo micro

280713



cristalino blanco, muy soluble en agua, soluble en etanol, insoluble en éter, y cuyo punto de fusión medido en tubo capilar, es de 178 - 180°C.

Su preparación se puede efectuar de la forma siguiente:

5

23,2 g de ácido canfo-sulfónico (0,1 mol) se disuelven en caliente en 20 ml de etanol y se adicionan 10,2 g de 2-aminotiazolina base (0,1 ml) en solución en 20 ml de etanol. El canfo-sulfonato de 2-aminotiazolina cristaliza por enfriamiento, se filtra sobre un Buchner y se lava con etanol. Se puede obtener una nueva fracción por adición de éter a las aguas madres. El rendimiento mínimo es del 60%.

10

El estudio farmacológico de estos compuestos hace resaltar las siguientes propiedades:

15

1ª - Toxicidad.

Por vía intraperitoneal en el ratón, la dosis letal 50 del canforato de 2-aminotiazolina se sitúa en los alrededores de 350 mg por Kg.

20

Del mismo modo, la del canfo-sulfonato de 2-aminotiazolina, se sitúa alrededor de 550 mg por Kg.

2ª - Acción en el terreno cardiovascular.

25

a) Estos tres compuestos tienen en la rata, por vía intravenosa, una acción hipotensora; para la dosis de 1 mg/Kg, la hipotensión se sitúa en los alrededores de 3 cm de Hg, siendo muy rápido el retorno a un valor normal;

30

b) en el perro, por vía intravenosa, estos compuestos tienen tendencia a provocar una hipertensión, y ello desde la dosis de 1 mg/Kg, hipertensión fugaz frecuentemente acompañada por una bradicardia más o menos acusada según los animales. La vuelta a la normalidad se realiza

280713



con rapidez.

Es de advertir que por vía subcutánea, o bucal, en dosis que van desde 20 a 40 mg por Kg, no se nota ninguna acción cardiovascular de estos productos.

5 3a - Acción sobre la respiración.

Estas tres sales de la 2-aminetiazolina provocan en la rata y en el perro una hiperventilación.

10 En la rata, por vía subcutánea, se advierte en los 25 minutos que siguen a la inyección, un aumento muy importante del ritmo y de la amplitud respiratorios.

En el perro, en las mismas condiciones, el efecto respiratorio es del mismo orden.

15 Estas sales de la 2-aminetiazolina tienen tendencia a aumentar el consumo de oxígeno de la rata anestesiada con uretano, en proporciones que van de 15 a 40 %, según los sujetos de la experiencia.

4a - Acción sobre los músculos lisos.

20 El canforato, el canfo-carbonato y el canfo-sulfonato de 2-aminetiazolina, tienen tendencia a provocar una exageración de la facultad motriz intestinal, puesta en evidencia bien sea en órganos aislados, o bien en el perro anestesiado.

5a - Acción anestésica local.

25 Estos tres compuestos tienen una ligera acción anestésica de superficie (córnea de conejo) y de infiltración (inyección intradérmica).

30 Por otra parte, la anestesia de conducción, medida por aplicación directa durante un tiempo dado, de uno u otro de estos tres compuestos sobre el nervio ciático del conejo, es muy fácil de poner en evidencia por la disminu

280713



ción importante de la respuesta del nervio a un estímulo eléctrico constante.

6a - Acción antitusígena.

5 La actividad antitusígena de estos tres compuestos ha sido estudiada por la medida del número de golpes de tos provocados por aerosoles de amoníaco:

por una parte, 24 horas antes de la administración de uno de estos compuestos,

10 por otra parte, una hora después de la administración oral de uno de estos compuestos,

finalmente, 24 horas después de esta administración.

15 Estas medidas han mostrado que la administración por vía bucal de 5 a 10 mg/Kg de una de estas sales de 2-aminotiazolina, a cobayas, provoca una disminución de los golpes de tos que llega a un 45 a 50%, una hora después de la absorción de uno de estos productos, y es aún de alrededor del 30%, 24 horas después.

20 Este estudio farmacológico pone en evidencia la acción esencialmente antitusígena y analéptica respiratoria del canforato, del canfo-carbonato y del canfo-sulfonato de la 2-amino-tiazolina, que se puede aprovechar ventajosamente en la terapéutica humana.

En estas indicaciones, estos compuestos pueden ser formulados con los excipientes usuales apropiados:

- 25 - en comprimidos, jarabe, poción para la administración por vía bucal, en la dosis cotidiana de 0,2 g a 1 g para el adulto,
- en supositorios dosificados con 50 a 500 mg, para la administración por vía rectal, a razón de 2 a 3 supositorios por día,
- 30

280713



12 SEP 1962

- en ampollas dosificadas con 20 a 150 mg de principio activo en 1 a 5 ml de agua destilada, inyectables a razón de 2 a 4 ampollas por día.

5 Bien entendido que la invención no está limitada a las formas de puesta en práctica descritas, las cuales no se han dado más que a título de ejemplos.

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 13 de Septiembre de 1961, bajo el número 873.087 y 24 de Noviembre de 1961, número 880.048, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15 N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

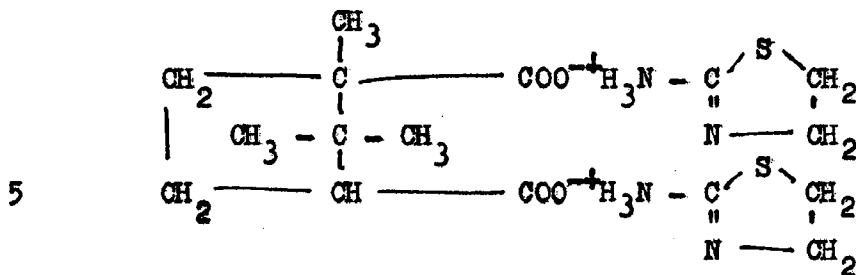
20 1.- Procedimiento de preparación de derivados alcanforados de la 2-aminotiazolina, constituidos por el canforato de 2-aminotiazolina, el canfo-carbonato de 2-aminotiazolina y el canfo-sulfonato de 2-aminotiazolina, caracterizado porque se salinifica el derivado ácido correspondiente del alcanfor por medio de la 2-aminotiazolina, poniendo en contacto los reactivos en presencia de un disolvente, tal como agua o alcohol.

25 2.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque el derivado del alcanfor es el ácido canfórico y se obtiene el canforato de 2-aminotiazolina, de la fórmula

30

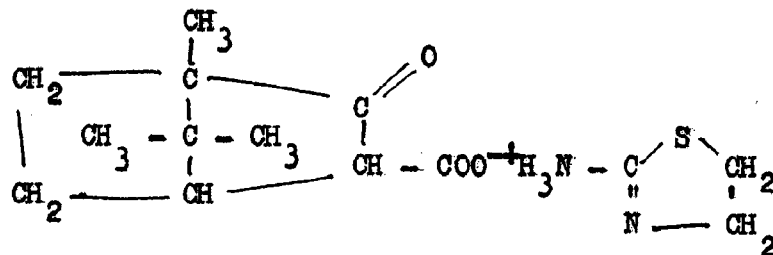


1a:



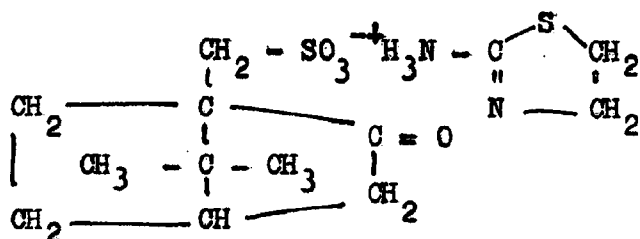
3.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado -
 porque el derivado ácido del alcanfor es el ácido canfo-
 -carbónico y se obtiene el canfo-carbonato de 2-aminotiazol-
 zolina de la fórmula:

10



4.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado -
 porque el derivado ácido del alcanfor es el ácido canfo-
 -sulfónico y se obtiene el canfo-sulfonato de 2-aminotiazol-
 zolina, de la fórmula:

20



5.- Procedimiento de preparación de derivados alcanforados de la 2-aminotiazolina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

280713



Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 SEP. 1962

Alberto de Elzabunz
Por Fdo

280713