



293939

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

LABORATORIOS BAGO, S. A. de nacionalidad española, residente
en Via Augusta nº 173 BARCELONA, por:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA NUEVA SAL MUY POCO SOLUBLE
EN AGUA DE FENIRAMINA"

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a procedimientos de obten-
ción de una sal muy poco soluble en agua de 2-[α -(Dimetilami-
noetil) bencil] piridina, conocida como Feniramina o Profenpiri-
damina y usada como antihistamínico.-

5 Actualmente se utiliza en forma de maleato, sal muy soluble
en agua y por ende de rápida absorción, sin lograrse por ello en
muchos casos mantener en el organismo niveles adecuados y constan-
tes durante el tiempo necesario para lograr el efecto terapéutico
deseado.



293939

10 Además, la rápida absorción de las sales muy solubles produce como efectos secundarios fatiga, depresión, somnolencia, vértigo, etc.

Por tal motivo, la obtención de sales muy poco solubles en agua es de considerable valor y aportan un progreso a la moderna terapéutica.

15 La ventaja de estas sales es la de producir efectos terapéuticos prolongados, lo que asegura mayor permanencia de la droga en el organismo y además la disminución de la velocidad de absorción disminuye la toxicidad y también los efectos secundarios no deseables.-

Ejemplo 19)

20 2,6-Diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de feniramina:

3,564 g. (0,01 mol) de maleato de profenpiridamina se disuelven en 20 ml. de agua destilada, se acidifica con ácido clorhídrico hasta pH 5,5-6,0 y se filtra. Aparte se disuelven 2,446 g. (0,0055 mol) de 2,6-Diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de sodio en 10 ml. de agua destilada, se lleva a pH 5,5-6,0 con ácido clorhídrico, se filtra y se adiciona sobre la solución de feniramina, De inmediato se observa la formación de un precipitado blanco, cristalino, que luego de 24 hs. de reposo en heladeras se filtra a través de placa porosa con ayuda de vacío, se lava con agua destilada fría, dos veces, y luego con etanol frío. Se deja escurrir bien y se seca en estufa a 70-75° C. Se obtienen 3,75 g. (85% de rendimiento) de 2,6-Diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de profenpiridamina en forma de cristales blancos.-

25 Esta sal es muy poco soluble en agua, se recrystaliza de metanol-eter etílico.-

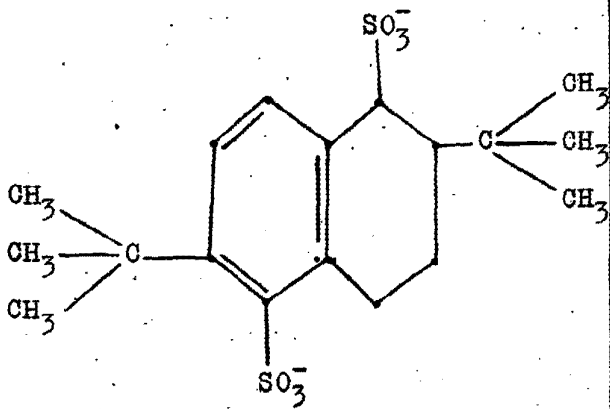
35 Fórmula molecular: $C_{50}H_{64}N_4O_6S_2$.

Fórmula desarrollada:

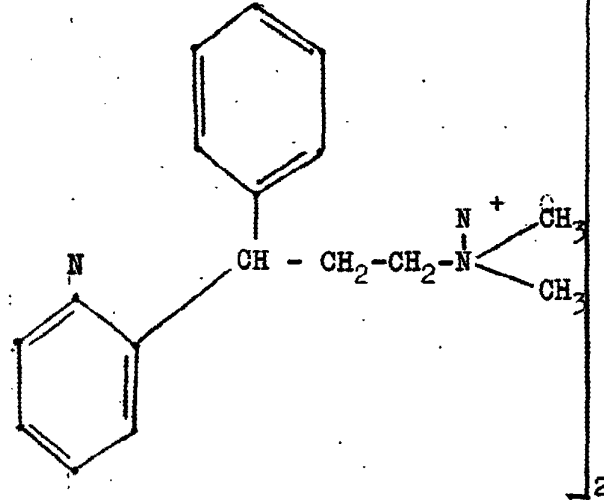


293939

40



45



2

Peso molecular: 881,18

Punto de fusión: 241-242,5º C (recristalizada de metanol-eter etílico)

Solubilidad en agua: A 20º C se disuelve 1,5 g. por litro de agua, o sea 0,15%; es decir, que esta nueva sal es muy poco soluble en agua.

Análisis:

Nitrógeno calculado para C ₅₀ H ₆₄ N ₄ O ₆ S ₂	6,35 %
Nitrógeno hallado (método de Dumas).....	6,28 %
Azufre calculado para C ₅₀ H ₆₄ N ₄ O ₆ S ₂	7,27 %
Azufre hallado.....	7,22 %

55 Determinación de feniramina base:

Feniramina base calculada.....	54,54 %
Feniramina base valorada por titulación en solvente no acuoso.....	54,38 %

Ejemplo 2º)

60

La misma sal descrita en el ejemplo 1º) ha sido obtenida a partir del ácido 2,6-Diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato y la base orgánica clorprofenpiridamina libre, en solvente adecuado. Las constantes físicas y análisis citadas resultaron ser idénticas a las consignadas en el ejemplo primero.-

65

Ensayos clínicos: El 2,6-Diterbutilnaftalen-1,5 disulfonato de feniramina fué administrado por vía oral a un grupo de 20 pacientes. Demostró tener



293939

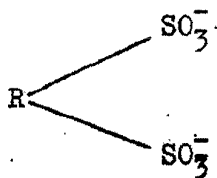
acción terapéutica satisfactoria como antihistamínico, de acción más prolongada que el maleato de feniramina, con buena tolerancia, y sin observarse efectos secundarios indeseables.-

70 Se sobreentiende que al llevar a la práctica la presente invención, podrá introducirse cualquier variante que no modifique lo característico del invento, si fuera necesario recurrir a enfriamientos, calentamientos, agitación, etc.-

75 Efectuada ya con todo detalle la descripción del objeto que constituye esta Patente de Invención, solo resta añadir que podrán ser variables todas aquellas circunstancias que no alteren la esencialidad del invento, las que quedarán igualmente comprendidas y protegidas por el presente registro.

REIVINDICACIONES

80 1). Un procedimiento de obtención de naftalen disulfonato de feniramina - sal de muy escasa solubilidad en agua- que se caracteriza por las etapas de poner en solución un hidrocarburo disulfonato de la fórmula general:



95 en el cual "R" es un radical bivalente de hidrocarburo; poner en solución sal de feniramina (su maleato), llevar a contacto acuosas soluciones de provocar la mayor precipitación posible, separar, lavar y secar el precipitado.

95 2). Un procedimiento de obtención de naftalen disulfonato de feniramina -sal de muy escasa solubilidad en agua-, según la reivindicación anterior, en el cual ambos reactivos se disuelven en distintas porciones de un mismo o distintos disolventes o en una misma porción, pudiendo los reactivos estar libres o salificados.

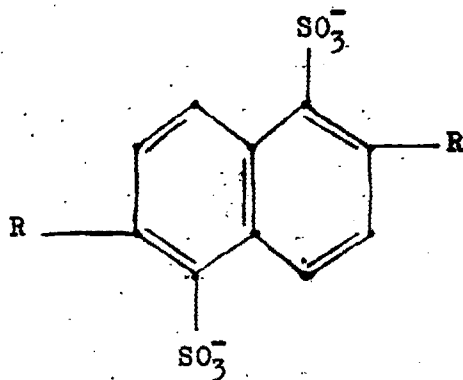
3). Un procedimiento de obtención de naftalen disulfonato de feniramina



293939

mina -sal de muy escasa solubilidad en agua-, según la reivindicación 1, en el cual el hidrocarburo disulfonato responde a la fórmula general:

100



105

siendo "R" hidrógeno o terbutilo.

4). Un procedimiento de obtención de naftalen disulfonato de feniramina -sal de muy escasa solubilidad en agua-, según la reivindicación 1, en el cual el disulfonato de sodio y la feniramina es el maleato.

110

5). PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA NUEVA SAL MUY POCO SOLUBLE EN AGUA DE FENIRAMINA.

Esta Memoria consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus hojas.

Madrid 27 de Noviembre de 1.963