





tiempo causa molestias de estómago y de intestinos, puede tener importancia el descubrir un preparado de PAS que pueda ser tragado con facilidad sin causar efecto secundario alguno. El alúmino-para-aminosalicilato de calcio que se obtiene por la presente invención es un agente antituberculoso que satisface los requisitos indicados anteriormente.

Según la presente invención, puede obtenerse el alúmino-para-aminosalicilato de calcio añadiéndole una sal de calcio soluble en agua a una solución de ácido alúmino-para-aminosalicílico en agua amoniacal. El ácido alúmino-para-aminosalicílico puede ser obtenido haciendo reaccionar 2 moles de sal de PAS soluble en agua con 1 mol de una sal de aluminio soluble en agua, en presencia de un agente neutralizador. Se obtiene el producto en forma de cristales blancos de un sabor ligeramente dulce o insoluble en agua y en disolventes orgánicos. El análisis del compuesto revela que la relación molecular entre el PAS y el aluminio es de 2 : 1. También puede demostrarse que el compuesto posee 2 átomos de hidrógeno que pueden ser sustituidos con ión metálico debido a su espectro de absorción de rayos infrarrojos y a sus propiedades químicas, y precisamente a los hechos de que el ácido es insoluble en agua pero soluble en soluciones alcalinas, y de que el compuesto reacciona con hidróxido de calcio formando ácido para-aminosalicílico de calcio. Una solución de ácido alúmino-para-aminosalicílico en agua amoniacal para ser empleada en la presente invención puede ser preparada disolviendo cristales de ácido alúmino-para-aminosalicílico en agua amoniacal. Alternativamente, la solución puede ser preparada añadiendo agua amoniacal a la mezcla de reacción en la cual se forma el ácido alúmino-para-aminosalicílico. Además, la solución puede ser preparada mezclando una solución de PAS en agua amoniacal con una solución acuosa que



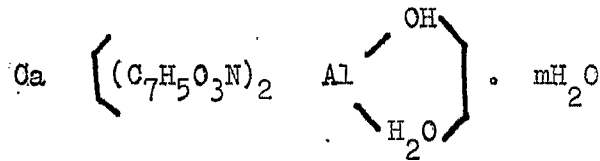
45 contiene una cantidad estequiométrica de una sal de aluminio soluble en agua y añadiendo agua amoniacal a la mezcla resul- tante. En este caso, no puede comprobarse precipitación de ácido alúmino-para-aminosalicílico. Es preferible que la re- lación molecular de PAS, aluminio : agua amoniacal sea de 2 : 1 : 3. El ácido alúmino-para-aminosalicílico posee 2 áto- mos de hidrógeno en la molécula, que pueden ser sustituidos 50 con 1 átomo metálico, como se ha dicho anteriormente. Por consiguiente, se forma la sal amónica en la solución de amo- niaco, pero la sal no puede ser aislada debido a su inesta- bilidad. Con preferencia, puede ser empleada como sal de cal- cio según la presente invención cloruro de calcio, nitrato de 55 calcio o acetato de calcio. Las mayores concentraciones de amoniaco y la sal de calcio en la mezcla de reacción se tra- ducen en un menor volumen de la solución resultante para tra- tar, de modo que es preferible disolverlos en la concentra- ción mayor posible, como por ejemplo la de saturación. De es- 60 te modo, ambos reactivos pueden ser usados en cualquier can- tidad superior a su cantidad teórica. No es deseable ejecu- tar la reacción a elevada temperatura, sino que es preferi- ble ejecutarla en el campo de temperatura ambiente hasta 50<sup>o</sup> C. aproximadamente. El producto es insoluble en agua, de 65 modo que se separa por precipitación de la mezcla de reacción en la cual, según sea el caso, queda una excesiva cantidad de amoniaco y la sal de calcio. Por consiguiente, el producto puede ser recuperado filtrando la mezcla de reacción. La sal de calcio, como por ejemplo el cloruro de calcio, no puede 70 ser descompuesta con agua amoniacal en hidróxido de calcio, de modo que no hay temor de que pueda quedar mezclado con el producto hidróxido de calcio. Después de la reacción, se fil- tra el cristal precipitado, se lava con agua y se seca, ob- teniendo el ácido calcio-alúmino-para-aminosalicílico en forma

319446



75 de cristales blancos.

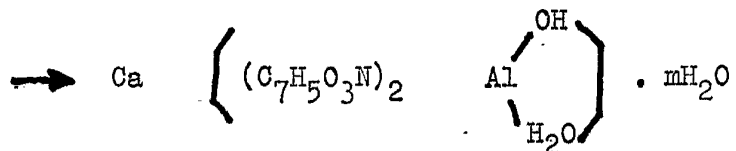
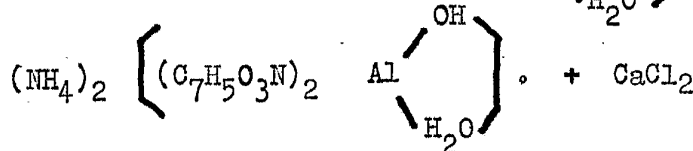
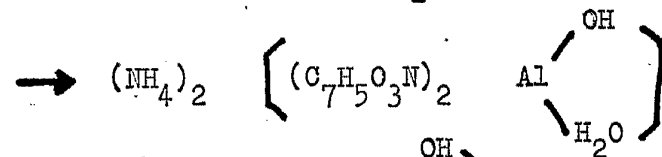
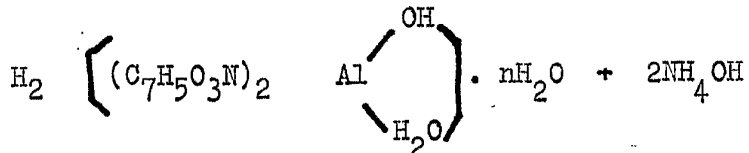
El compuesto puede ser representado por la fórmula siguiente:



donde m representa la cifra del agua de cristalización y es un entero comprendido entre 3 y 7, según la temperatura de secado. El contenido de agua de cristalización que se obtiene es inferior a elevada temperatura, perdiéndose toda el agua de cristalización a 105° C. Por consiguiente, es necesario tener en cuenta este comportamiento al realizar el secado. Es preferible secar el compuesto a una temperatura inferior a 60° C. para obtener un compuesto que tenga 7 moles de agua de cristalización, que es el más estable en tales condiciones.

90

Las reacciones de la presente invención pueden ser ilustradas típicamente por las ecuaciones siguientes:



EJEMPLO 1:

105 Se disolvieron 17 g. de ácido alúmino-para-aminosa

- 5 -  
319446



licílico (que contiene PAS 74,1%, aluminio 6,69% agua 12,96%)  
en una solución que comprende 6 cm<sup>3</sup> de agua amoniacal al 29%  
y 50 cm<sup>3</sup> de agua. A la mezcla se le añadió una solución de  
7 g. de CaCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O en 7 cm<sup>3</sup> de agua. Se agitó la mezcla a  
110 40<sup>o</sup> C. durante 2 horas. Previo enfriamiento, se filtró el pre-  
cipitado resultante, se lavó con agua y se secó a 50<sup>o</sup> C., ob-  
teniéndose 17,8 g. de alúmino-para-aminosalicilato de calcio.

Análisis, calculado en la forma de heptahidrato:

PAS 57,8%; calcio 7,55%; aluminio 5,07%; agua 23,77%.

115 Hallazgo :

PAS 56,9%; calcio 7,37%; aluminio 5,00%; agua 23,99%.

El producto no revela punto de fusión definido al-  
guno. La forma cristalina es triclinica. Peso específico :  
1,57 D<sub>4</sub><sup>18</sup>, índice de refracción:  $\alpha = 1,648$   $\gamma = 1,656$ .

120 EJEMPLO 2:

Se disolvieron 306 g de PAS libre en una solución  
que comprendía 176 g de agua amoniacal al 29% y 300 g de agua.

Se añadieron a la mezcla 133,5 g de cloruro de alu-  
minio y se agitó a temperatura ambiente. Mientras se agitaba,  
125 se añadieron a la mezcla 120 g de agua amoniacal al 29% para  
obtener una solución transparente de alúmino-para-aminosali-  
cilato de amonio. Se añadió a la mezcla una solución de 147  
g de dihidrato de cloruro de calcio en 147 g de agua. Se agi-  
tó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Previo  
130 enfriamiento, se filtró el precipitado resultante, se lavó  
con agua y se secó, obteniéndose 350 g de alúmino-para-amino-  
salicilato de calcio. El producto era idéntico al producto  
del ejemplo 1.

135 Todo aquello que sea accesorio en la realización  
del procedimiento descrito, podrá ser objeto de modificacio-  
nes y las cuestiones de forma, dispositivos y máquinas emplea-  
das en la ejecución de la invención deberán tomarse como de



319446

orden secundario, pudiéndose emplear aquellos que mejor con-  
vengan en tanto no alteren fundamentalmente las particulari-  
dades características.

N O T A :

Descrita suficientemente la naturaleza y alcance  
de la presente invención, así como la forma en que la misma  
puede ser llevada a la práctica, se reivindican a título  
privativo las siguientes particularidades, sobre las cuales  
145 ha de recaer la concesión del privilegio de PATENTE DE IN-  
TRODUCCIÓN que se solicita.

1ª.- Procedimiento de elaboración de alúmino-para-  
aminosalicilato de calcio, c a r a c t e r i z a d o por el  
hecho de establecerse la adición de una sal de calcio solu-  
150 ble en agua a una solución de ácido alúmino-para-aminosali-  
cílico disuelto en agua amoniacaal, permitiéndose la reacción  
entre ambos reactivos.

2ª.- Procedimiento de elaboración de alúmino-para-  
aminosalicilato de calcio, según la reivindicación 1ª, carac-  
155 terizado porque en un ejemplo de realización se disuelven 17  
g. de ácido alúmino-para-aminosalicílico (que contiene PAS  
74,1%, aluminio 6,69%, agua 12,96%) en una solución que com-  
prende 6 cm<sup>3</sup> de agua amoniacaal al 29% y 50 cm<sup>3</sup> de agua. A la  
mezcla se le añade una solución de 7 g. de CaCl<sub>2</sub> . 2H<sub>2</sub>O en  
160 7 cm<sup>3</sup> de agua. Se agita la mezcla a 40° C. durante 2 horas.  
Previo enfriamiento, se filtra el precipitado resultante, se  
lava con agua y se seca a 50° C., obteniéndose 17,8 g. de alú-  
mino-para-aminosalicilato de calcio.

319446



1965

165 3ª.- Procedimiento de elaboración de alúmino-para-aminosalicilato de calcio, caracterizado por realizarse una disolución de 306 g de PAS libre en una solución que comprende 176 g de agua amoniacal al 29% y 300 g de agua. Se añade a la mezcla 133,5 g de cloruro de aluminio y se agita a temperatura ambiente. Mientras se agita se añade a la mezcla 120  
170 g. de agua amoniacal al 29% para obtener una solución transparente de alúmino-para-aminosalicilato de amonio. Se añade a la mezcla una solución de 147 g. de dihidrato de cloruro de calcio en 147 g. de agua. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Previo enfriamiento, se filtra el  
175 precipitado resultante, se lava con agua y se seca, obteniéndose 350 g. de alúmino-para-aminosalicilato de calcio, lográndose con este segundo método de elaboración el mismo producto.

180 4ª.- "PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE ALÚMINO-PARA-AMINOSALICILATO DE CALCIO".

Todo según queda expuesto en la presente Memoria, que consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

MADRID, 10 de Noviembre de 1.965.

P. *Modesto Polo*  
P. P.