



22 W

3 2 8 5 1 0

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 Barcelona, Vía Augusta, 173, por:

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

Memoria descriptiva

Esta patente cubre la invención de procedimientos de obtención de una sal muy poco soluble en agua de la alfa, alfa-dimetilfeniletamina, conocida en terapéutica como clorfentermina.

La clorfentermina como sal en forma de clorhidrato es tal como se usa actualmente en terapéutica como depresor del apetito y euforizante.

El clorhidrato de clorfentermina es una sal soluble en agua de rápida metabolización, sin lograrse por ello en muchos casos mantener el tiempo necesario para lograr el efecto terapéutico deseado. Además, la rápida absorción de las sales muy solubles produce como efectos secundarios, nerviosismo acentuado, irritabilidad, insomnio, 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. La ventaja de esta sal es la de producir efectos terapéuticos prolongados o de



15 depósito, 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.

Como ejemplo, se describe la preparación del 2,6-diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de clorfentermina.

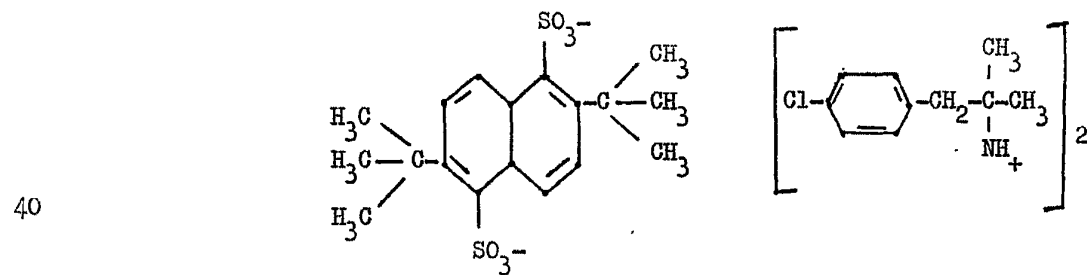
Obtención del 2,6-diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de clorfentermina

20 11,1 gr. (0,025 mol) de diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de sodio se disuelven en 60 ml. de agua destilada, y se ajusta el pH a 5,5 - 6,0 y se filtra. Aparte se disuelven 11 gr. (0,05 mol) de clorhidrato de clorfentermina en 80 ml. de agua destilada; se lleva el pH a 5,5 - 6,0 y se filtra. Se agrega esta solución a la anterior de diterbutilnaftalen-
25 disulfonato, y ya inmediatamente se observa la formación de un precipitado blanco. Se deja durante 24 horas en heladera, se filtra pasado este tiempo por placa de vidrio poroso, con ayuda del vacío, lavando 2 ó 3 veces con agua destilada fría, y haciendo un último lavado con alcohol metílico frío también. Se deja escurrir bien, y el precipitado se seca en estufa a 70° - 80°C. Se obtienen 18 gramos (82% de rendimiento) de 2,6-diterbutilnaftalen 1,5-disulfonato de clorfentermina, en forma de un polvo blanco.

Esta sal es muy poco soluble en agua y se recristaliza en metanol.

Fórmula molecular.- $C_{38}H_{50}S_2O_6N_2Cl_2$

35 Fórmula desarrollada



Peso molecular.- 765,88

Punto de fusión.- Superior a 290°C.



45

Solubilidad en agua: A 20° se disuelven 3,25 g. en un litro de agua; es decir que su solubilidad es de 0,325 g%.

Análisis:

50

Nitrógeno calculado para $C_{38}H_{50}S_2O_6N_2Cl_2$	4,18%
Nitrógeno hallado (método de Kjeldahl)	4,02%
Azufre calculado para $C_{38}H_{50}S_2O_6N_2Cl_2$	9,58%
Azufre hallado	9,25%

Determinación de la base:

Clorfentermina base calculada	48,01%
Clorfentermina base hallada (valorada por titulación en solvente no acuoso)	47,96%

55

Ensayo clínico:

El 2,6-diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de clorfentermina fué administrado por vía oral a un grupo de 25 pacientes. Demostró poseer acción terapéutica satisfactoria como depresor del apetito, de efecto más prolongado que el clorhidrato de clorfentermina, sin observarse efectos secundarios no deseables.

60

Se sobreentiende que el llevar a la práctica la presente invención podrá introducirse cualquier variante que no modifique lo característico del invento; si fuera necesario recurrir a calentamiento, enfriamiento, agitación, etc.

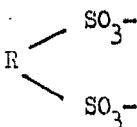
REIVINDICACIONES

=====

65

1). Procedimiento de preparación de diterbutilnaftalendisulfonato de clorfentermina - sal de muy escasa solubilidad en agua - que se caracteriza por las etapas de poner en solución un hidrocarburo disulfonado de la fórmula general:

70



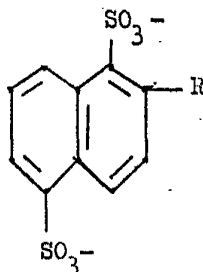
en la cual "R" es un radical bivalente de hidrocarburo; poner en solución



sal de clorfentermina; llevar a contacto ambas soluciones y provocar la mayor precipitación posible, separar, lavar y secar el precipitado.

75 2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque ambos reactivos se disuelven en distintas porciones de un mismo o distintos solventes, o en una misma porción, pudiendo los reactivos estar libres o salificados.

80 3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque el hidrocarburo disulfonado responde a la fórmula general:



85 siendo "R" hidrógeno o terbutilo.

4). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque el disulfonato es el 2,6-diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de sodio, y la clorfentermina está en forma de clorhidrato.

90 5). "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA NUEVA SAL MUY POCO SOLUBLE EN AGUA DE CLORFENTERMINA".

Esta Memoria consta de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 27 de Julio de 1.966