



358793

A 61 K 00/00

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional a favor de:

LABORATORIOS FERRER S.L.

sociedad española con residencia en Barcelona,
calle Diputación nº 304, por:

" UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS SALES
DE OXOLAMINA "



MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta patente de invención hace referencia a un procedimiento de obtención de un nuevo compuesto, el canfosulfonato de oxolamina.

5 La frecuencia con que se presenta la disnea en la práctica diaria, sea de tipo respiratorio, cardíaco o cardio-respiratorio orientó la investigación en el sentido de obtener un nuevo compuesto útil para el tratamiento de todas aquellas
10 enfermedades en las que se presentan afecciones ventilatorio-circulatorias que traen consigo un estado de hipoxemia e hipercapnia, responsable de la presentación de estados disneicos.

15 La investigación ha resultado en el desarrollo del nuevo compuesto de la invención, que tiene potenciadas las propiedades analépticas cardio-respiratorias del canfosulfónico y las antitusivas, antiflogísticas y espasmolíticas de la oxolamina.

20 El canfosulfonato de oxolamina puede obtenerse por reacción entre el ácido canfosulfónico y la oxolamina, resultando una solución que se deja cristalizar, recuperándose posteriormente el producto cristalino por filtración.

25 La reacción puede efectuarse también en un disolvente polar tal como el agua, entre una



30 sal alcalina del ácido canfosulfónico, tal como la
sódica y una sal de oxolamina tal como el clorhidra
to, el fosfato o el citrato, obteniéndose una solu
ción de canfosulfonato de oxolamina y la correspon-
diente sal sódica. La obtención del canfosulfonato
de oxolamina de esta solución se realiza dejando
cristalizar el producto y separando por decantación
la solución que contiene la sal sódica.

35 Se puede obtener igualmente el canfo-
sulfonato de oxolamina, extrayéndolo de la solución
mediante el empleo de un disolvente tal como el clo
ruro de metileno, tetracloruro de carbono, tricloro-
etileno, 1,2-dicloroetano, 1,1 - dicloroetano o clo
40 roformo, en los cuales es más soluble que en el a-
gua. El disolvente empleado se elimina posterior-
mente calentando.

Como ejemplos no limitativos se descri
ben a continuación los siguientes posibles procedi-
45 mientos de obtención:

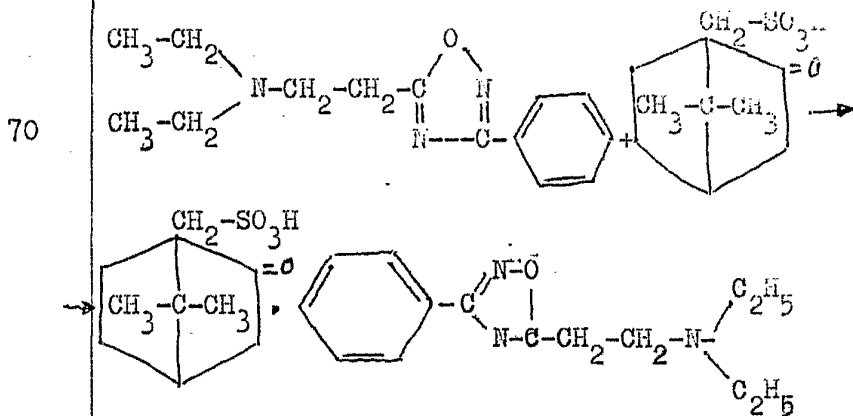
EJEMPLO Nº 1

Obtención de canfosulfonato de oxola-
mina a partir de ácido 10-canfosulfónico y oxolami-
na base.

50 Préviamente se obtiene la oxolamina ba
se de la siguiente manera: 437,4 g. de citrato de
oxolamina (1 mol), equivalentes a 245,3 g. de oxo-



lamina base (1 mol), se suspenden en 1,75 l. de
 agua destilada y se alcaliniza mediante carbonato
 55 potásico hasta disolución total del citrato de oro-
 lamina. El aceite que se separa, inmiscible en
 agua, se extrae dos veces con 0,5 y 0,25 l. de ben-
 ceno respectivamente. La disolución amarilla obte-
 nida por decantación se lava dos veces con 0,25 y
 60 0,2 l. de agua destilada respectivamente, decan-
 dose posteriormente los extremos bencénicos reuni-
 dos con sulfato sódico anhidro por espacio de una
 hora. A continuación, se filtra y lava con peque-
 ñas porciones de benceno, Los filtrados de oxola-
 65 mina base se tratan con 232,35. de ácido 10-cario-
 sulfónico (1 mol) disuelto en caliente en 500 ml.
 de acetona:



75 La disolución clara resultante se atempe-
 ra y se deja cristalizar en nevera a +4º C.

El producto cristalino se recupera por



filtración, se lava dos veces con benceno y se deja
secar a temperatura ambiente. De las aguas madres
80 por concentración y subsiguiente enfriamiento se
recupera nuevo producto.

La recristalización se efectúa por di-
solución en caliente en una mezcla de acetona-agua
(1 : 2 en volumen), filtración para eliminar peque-
85 ñas impurezas y enfriamiento en nevera a + 4° C.

El producto cristalizado se recupera por filtración
en Büchner, lavado con la mezcla acetona-agua y de-
secación al vacío en frío. También puede recristali-
zarse empleando una mezcla de acetona y benceno (1
90 : 9 en volumen), procediendo como en el caso ante-
rior.

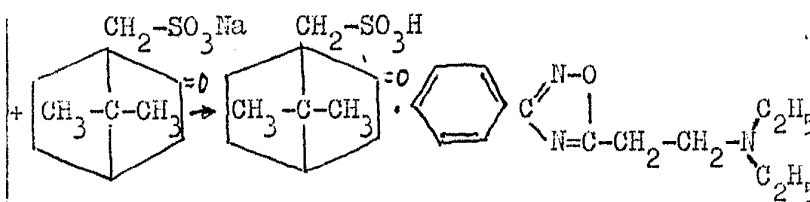
EJEMPLO Nº 2

Obtención del canfosulfonato de oxola-
mina por reacción entre el citrato de oxolamina y
95 la sal sódica del ácido canfosulfónico, con poste-
rior cristalización.

437,4 g. de citrato de oxolamina (1 mol)
se suspenden en 875 ml. de agua destilada. La sus-
pensión formada se calienta suavemente al baño ma-
100 ría (60° C), adicionándose a continuación una diso-
lución de 254,3 g. de canfosulfonato sódico (1 mol)
en 450 ml. de agua destilada. Se prosigue la calc-
facción hasta total disolución y luego se prolonga



130



135

La solución obtenida se filtra, reco-
 giéndose el filtrado en un recipiente de 50 l. Se-
 guidamente en la mitad aproximadamente de esta so-
 lución se realizan tres extracciones con cloruro de
 metileno, la 1ª con 10 litros y las dos siguientes
 con 5 litros, efectuando posteriormente la misma
 operación de extracción con cloruro de metileno de
 la mitad restante de la solución. Las soluciones
 acuosas restantes se tiran.

140

145

Obtendremos una vez efectuadas estas
 operaciones 40 litros de solución de cloruro de me-
 tileno, a la que añadimos 4000 g. de sulfito sódico
 anhidro para absorber la posible humedad que se
 haya formado en la decantación.

150

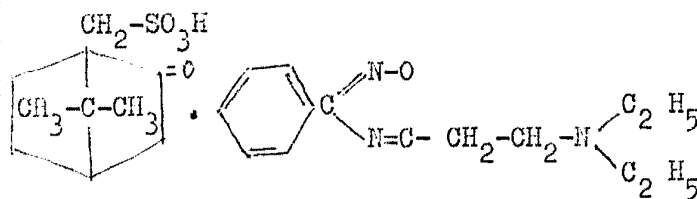
Se filtra para obtener una solución de
 cloruro de metileno, limpia, clara y transparente
 en la que no se observen rastros de agua.

155

Esta solución se coloca en cápsulas de
 25 litros y se evapora a sequedad a temperatura am-
 biente o al vacío, pero evitando en ambos casos con-
 taminaciones de polvo exterior.

EJEMPLO Nº 4

Obtención del canfosulfonato de oxolami



185

Es un polvo blanco, inodoro, que cristaliza en forma de agujas largas que se unen y forman rosetas, funde entre 68°-70° y presenta dos moléculas de agua de cristalización que se determina por desecación al vacío sobre P₂O₅. Es soluble en agua, etanol, metanol y cloroformo, e insoluble tanto en frío como en caliente en benceno, tolueno, éter etílico, n-hexano y éter de petróleo. Es insoluble en frío en isopropanol y soluble en caliente, cristalizando al enfriar.

190

195

La solución acuosa de canfosulfonato de oxolamina al 4% tiene un pH neutro al papel de tornasol y presenta una rotación específica = +3,34° correspondiendo este valor al ácido canfosulfónico presente.

200

El producto de la invención ha demostrado propiedades antitusivas, antiflogísticas, espasmolíticas, antidisneicas y analépticas cardio-respiratorias. En especial, modifica favorablemente el volumen y la composición de las secreciones bronquiales.

205

La dosificación diaria habitual del pro

**POOR
QUALITY**



ducto en el adulto puede variar entre 250 y 1500 mg.
 La administración puede realizarse por vía oral en
 forma de comprimidos, grageas, cápsulas, solución
 o jarabe, o por vía rectal. Debido a su escasa toxicidad (DL 50 en ratón por vía oral: 1 g/lg.) la dosis indicada puede incrementarse considerablemente.

215 Descrietas suficientemente las características fundamentales del procedimiento a que se refiere esta Patente, se hace constar que en el mismo se podrán introducir todas aquellas modificaciones que la experiencia, la práctica y la técnica pudieran aconsejar, siempre que con ellas no se cambie, altere o modifique su idea fundamental que es
 220 la que se resume y concreta en la siguiente:

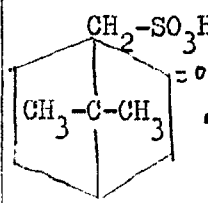
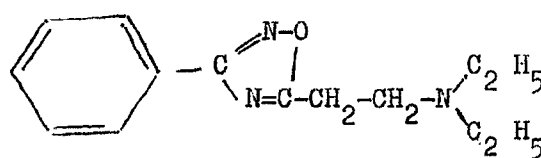
N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para todo el territorio nacional las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

225 1ª.- Procedimiento de obtención de nuevas sales de oxolamina caracterizado principalmente por hacer reaccionar el ácido canfosulfónico con la oxolamina, obteniéndose un producto de peso molecular 477,2, fórmula empírica $C_{24}H_{35}O_5N_3S$ y fórmula desarrollada.



230  

235 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a caracterizado por la reacción del ácido canfosulfónico con la oxolamina, obteniéndose una disolución de canfosulfonato de oxolamina, la cual se deja cristalizar, recuperando el producto cristalizado por filtración.

240 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a caracterizado por la reacción de una sal de oxolamina, tal como el citrato, con una sal alcalina del ácido canfosulfónico, especialmente la sódica, en un disolvente tal como el agua, obteniéndose una disolución de canfosulfonato de oxolamina y citrato sódico.

245 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 3^a, caracterizado por separar el canfosulfonato de oxolamina obtenido del citrato sódico mediante una extracción del primero con un disolvente tal como el cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, tricloro-etileno, 1,2 -dicloroetano, 1,1 - dicloroetano o cloroformo,

250 posteriormente se elimina el solvente por evaporación a sequedad.

255 5^a.- Procedimiento según la reivindicación 3^a, caracterizado por dejar cristalizar la disolución de canfosulfonato de oxolamina y citrato sódico forma-



- do, separado posteriormente el citrato sódico que permanece disuelto por simple decantación.
- 260 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado por la reacción de una sal de oxolamina, tal como el clorhidrato, con una sal alcalina del ácido canfosulfónico, especialmente la sódica, en un disolvente tal como el agua, obteniéndose una disolución de canfosulfonato de oxolamina y cloruro sódico.
- 265 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado por dejar cristalizar la disolución de canfosulfonato de oxolamina y cloruro sódico formada, separando posteriormente el cloruro sódico que permanece disuelto por filtración.
- 270 8ª.- "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS SALES DE OXOLAMINA".
- 275 Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 4 de Octubre de 1.968.

PASCUAL CIVANTO
P. P.


Firmado: Gregorio del Peso