

3-0-7

ESTADO	ESPAÑA
CLASIFICACION	ACID
	C07 A61
SUBCLASIFICACION	F K



3 5 9 8 2 4

359824

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

a favor de

LABORATORIOS FERRER S.L., de nacionalidad española, residen-
te en Diputación 304 (Barcelona) por:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS BROMHIDRICOS
DE SALES ALCALINOTERREAS DEL ACIDO GLUTAMICO"

Memoria descriptiva

Los medicamentos psicolépticos de que se dispone actual-
mente presentan numerosos inconvenientes a causa de su toxi-
cidad y efectos secundarios, lo que provoca una gran confu-
sión en cuanto a su uso y posología.

5

Así, pues, nuestros esfuerzos se han orientado en el
sentido de obtener un nuevo medicamento que fuera activo en
los transtornos de hiperexcitabilidad nerviosa, libre de to-
xicidad y de fácil empleo.

La presente invención se refiere al procedimiento de



1968

359824

10 obtención de nuevos derivados bromhídricos de sales alcalino
térreas del ácido glutámico. Estos compuestos son unos nue-
vos psico-fármacos que tienen una acción sedante-tranquili-
zante sobre el sistema nervioso central y sobre el neurove-
getativo e influyen en el control de la excitabilidad muscu-
15 lar, presentando la ventaja de estar desprovistos de accio-
nes tóxicas y deprimentes por lo que resultan de fácil pres-
cripción en todos los casos cotidianos de trastornos nervio-
sos y funcionales, siendo especialmente adecuados en el tra-
tamiento de la hiperexcitabilidad psíquica y motora de los
20 niños por su completa inocuidad.

Los compuestos del presente invento pueden obtenerse
por reacción entre el ácido bromhídrico y el ácido glutámi-
co disueltos en agua caliente, cristalización del bromhidra-
to del ácido glutámico formado, posterior disolución en agua,
25 y neutralización con un carbonato alcalinotérreo hasta un pH
de 6. Posteriormente se realiza la cristalización del produc-
to lentamente y a temperatura inferior a 0°C., obteniéndose
el bromhidrato del glutamato de la sal alcalinotérrea, espe-
cialmente la calcica, la magnesica o la barica.

30 Los compuestos pueden también obtenerse por adición de
carbonato alcalinotérreo sobre ácido glutámico disuelto en
agua hirviendo, hasta neutralización a un pH de 6-6,5 y pos-
terior adición al glutamato formado de ácido bromhídrico dan-
do lugar al bromhidrato de la sal alcalinotérrea del ácido

359824



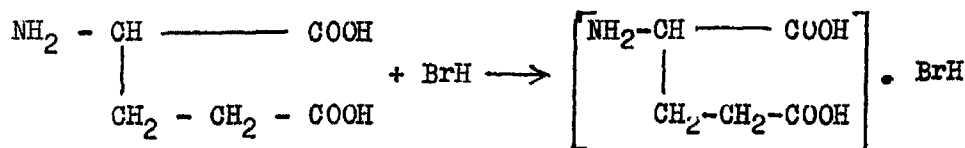
35 glutámico. A continuación se efectúa la cristalización del producto.

Como ejemplos no limitativos se describen a continuación los siguientes procedimientos de obtención:

Ejemplo 1º

40 En un erlenmeyer de 500 cc. se introducen 100 g. de ácido glutámico y 60 cc. de agua caliente formándose una pasta. A continuación se añaden 25 g. de ácido bromhídrico y se agita hasta que el ácido glutámico se disuelva casi por completo. Seguidamente se agregan 75 g. más de ácido bromhídrico, se agita y se deja durante unas horas en el refrigerador a 10°C. Los cristales de bromhidrato del ácido glutámico formados se recogen en una nucha, se escurren bien, y se lavan con alcohol o acetona repetidas veces para eliminar el ácido bromhídrico que llevan y que les da un color ligeramente amarillento.

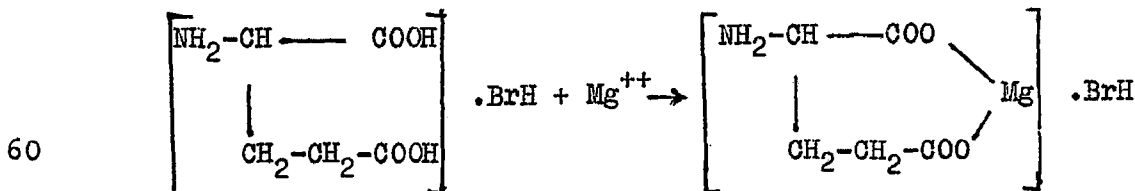
50



55 Se pesan 150 g. del bromhidrato del ácido glutámico obtenido y se disuelven en 500 cc. de agua. A continuación, se añade carbonato magnésico en pequeñas porciones agitando hasta un pH de 6.



359824

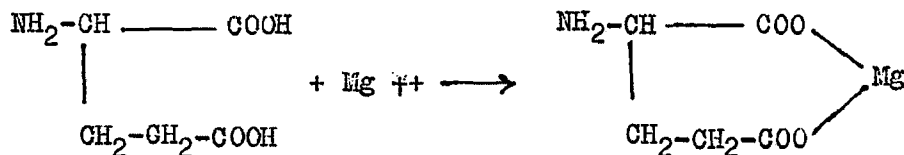


Se deja en reposo durante unas horas y se filtra la solución al vacío. El filtrado se evapora a fuego directo hasta que se forme en la superficie una película pastosa. Seguidamente se lleva a un cristizador y se mantiene a temperatura inferior a los 0°C hasta que cristalice el producto, aproximadamente 6 ó 7 horas.

Se obtienen unos 150 g. de un producto cristalino, bromhidrato del glutamato de magnesio, con un rendimiento aproximado del 94%.

70 Ejemplo 2º

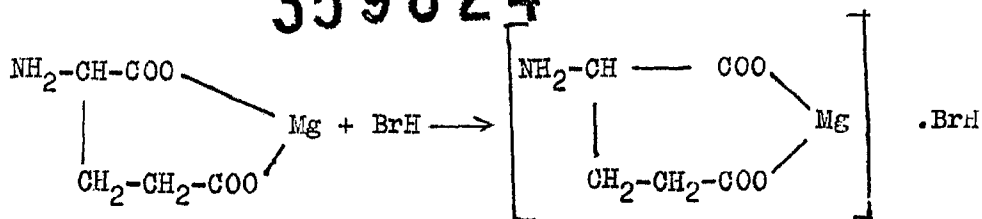
Se disuelven 150 g. de ácido glutámico en 100 cc. de agua hirviendo y se introducen en un erlenmeyer de 1000 cc. Se adiciona, agitando, sobre la pasta que se forma, carbonato magnésico hasta neutralización a pH 6-6,5. Se deja reposar y se filtra.



85 A continuación se vierten sobre el filtrado, gota a gota y con agitación 100 g. de ácido bromhídrico



359824

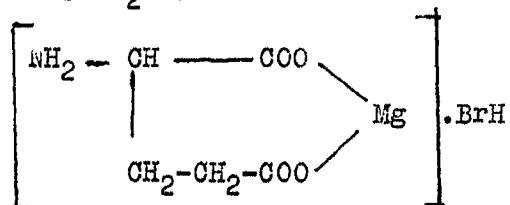


90

Si la solución adquiere un color amarillo se decolora en frío con carbón activo hasta que quede incolora. La solución que se ha obtenido se concentra y se procede a continuación como en el ejemplo anterior.

95

El producto obtenido, el bromhidrato del glutamato de magnesio, tiene un peso molecular de 268,3 fórmula empírica $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4\text{N Br Mg} \cdot \text{H}_2\text{O}$ y desarrollada:



100

Es un polvo higroscópico, blanco o ligeramente amarillento, de sabor amargo y casi inodoro. Muy soluble en agua e insoluble en alcohol, acetona, cloroformo y éter en frío, soluble en caliente.

105

Calentando a 300°C no se observa ninguna fusión. En cambio, calentando al aire se descompone, desprendiendo vapores rojos y licuando a unos 200°C.

Su solución acuosa al 10% tiene un pH comprendido entre 7,5 y 8,5, poseyendo un poder rotativo específico de -5,5° y en solución de ácido clorhídrico 2N de + 32°.



359824

110 La innocuidad de estos productos ha sido verificada farmacológicamente por las pruebas de toxicidad aguda y crónica, teratogenia, niveles de ión bromuro en sangre, etc.

115 Efectuada la DL-50 en ratón por vía oral del bromhidrato del glutamato de magnesio, ésta resultó ser de 6,75 g/kg. Este dato confirma la baja toxicidad del producto que permite su administración en clínica humana en dosis de hasta 3 g. diarios.

120 La administración de estos compuestos se efectúa en las formas farmacéuticas usuales tales como grageas, cápsulas, jarabe, supositorios e inyectables, a dosis comprendidas entre 150 y 3000 mg. diarios.

125 El uso de los productos del presente invento por su acción sedante y relajante muscular, está especialmente indicado en todo tipo de manifestaciones psicósomáticas que requieran sedación, tanto si son de origen psíquico como neurovegetativo, debido a su acción sedante y trófica sobre las células del sistema nervioso. Por su perfecta tolerancia está especialmente indicado su uso en pediatría.

130 Lo expuesto describe los detalles fundamentales del proceso de obtención de los compuestos de la presente invención que se concretan y resumen en lo siguiente:

REIVINDICACIONES

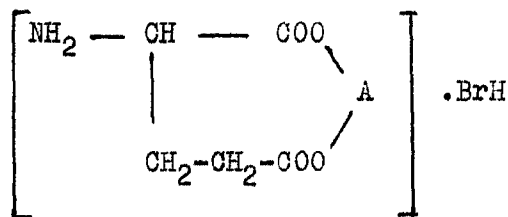
1).- Procedimiento de obtención de nuevos derivados bromhídricos de sales alcalinotérreas del ácido glutámico, espe-

Ref.



359824

135 cialmente las sales magnésica, cálcica o bária, que cris-
 talizan con una molécula de agua, de fórmula empírica $C_5H_8O_4N$
 Br. A H_2O



140 donde A es un ión magnesio, calcio o bario.

2).- Procedimiento segun la reivindicación 1ª caracte-
 rizado por la reacción entre el ácido bromhídrico y el áci-
 do glutámico, obteniéndose el bromhidrato del ácido glutá-
 mico que se neutraliza con una sal alcalinotérrea, tal como
 145 el carbonato, a un pH igual a 6, obteniéndose el bromhidrato
 de la sal alcalinotérrea del acido glutámico.

3).- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracte-
 rizado por la adición de una sal alcalinoterrea, tal como el
 carbonato, sobre acido glutámico hasta neutralización a un
 150 pH de 6-6,5. Al glutamato asi obtenido se le añade ácido brom
 hídrico, dando lugar al bromhidrato del glutamato de la sal
 alcalinoterrea.

4).- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS
 BROMHIDRICOS DE SALES ALCALINOTERREAS DEL ACIDO GLUTAMICO"

Yfi

- 8 -

359824



155

Esta memoria consta de 8 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 31 de Octubre de 1968