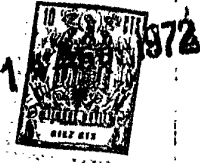


405871



405871

Int. Cl.²: C07D

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

por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA SAL DE CIPROHEPTADINA,
a favor de la firma española FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS
QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. "FAES", domiciliada en BILBAO
(Vizcaya).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Aunque hay muchas sustancias conocidas como antago-
nistas de la Histamina, la Ciproheptadina destaca entre ellas
por su gran actividad; de aquí su empleo en la mayoría de las
enfermedades alérgicas. Sin embargo, muy recientemente se ha
comprobado que uno de los efectos más interesantes de la Ci-
proheptadina, es el vencimiento de la anorexia, al comportar-
se dicha sustancia como un estimulante fisiológico del apeti-
to a nivel hipotalámico.

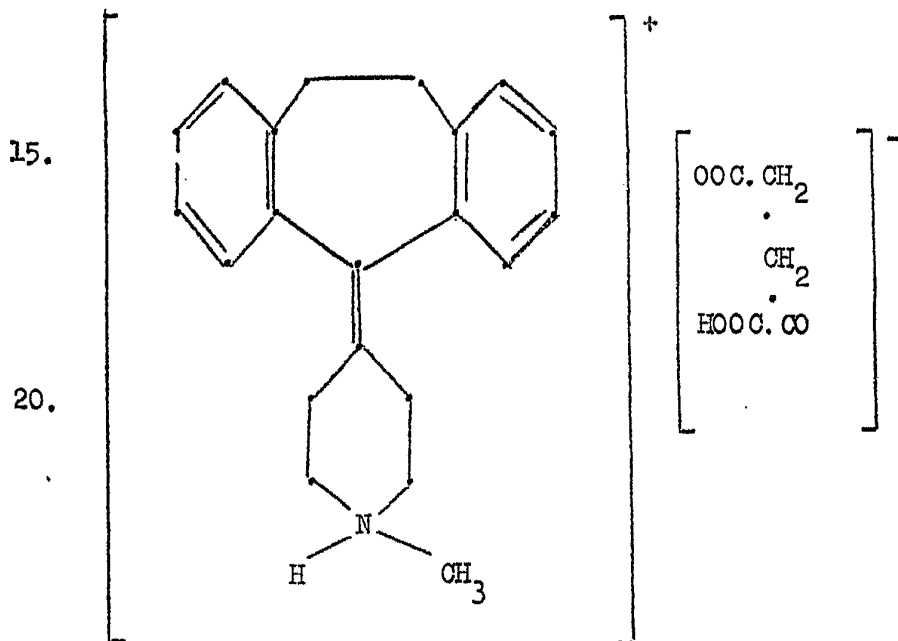
10. La actividad de la Ciproheptadina queda de manifies-
to en los núcleos hipotalámicos reguladores del apetito. Pero



405871

como consecuencia de esta acción sobre el hipotálamo, puede producir en algunos casos estados de somnolencia. Entre las sustancias que contrarrestan esta somnolencia se encuentran los ácidos glutámico, alfaacetoglutárico, gammaaminobeta hidroxibutírico, etc. Por esta razón se ha preparado la sal de nuestra invención. El cetoglutarato de ciproheptadina, participa de las propiedades antihistamínicas y antianoréxicas de la Ciproheptadina, pero a su vez carece de los efectos secundarios de somnolencia, gracias a la acción del ácido cetoglutárico

10. Dicho alfaacetoglutarato de ciproheptadina tiene por fórmula:



30. y se prepara haciendo reaccionar una solución de ciproheptadina, en forma de base libre o como alguna de sus sales, con otra de ácido alfaacetoglutárico, también libre o como sal alcalina, ambas en el disolvente adecuado a cada caso, en las condiciones descritas en los ejemplos siguientes, que son simplemente ilustrativos y de ningún modo limitativos.



405871

Ejemplo 1

- En un vaso de vidrio de 300 c. c., provisto de agitador, se prepara una solución de 28,7 g (0,1 mol) de ciproheptadina base en 145 c. c de alcohol metílico y sobre ella se va vertiendo con agitación otra de 14,6 g (0,1 mol) de ácido alfa-cetoglutárico en 70 c. c. de alcohol metílico. Se agita cinco minutos más y resulta un líquido incoloro y ligeramente turbio que se agita quince minutos con un gramo de carbón decolorante y luego se filtra.
- 5.
10. El filtrado límpido se va vertiendo poco a poco y con buena agitación sobre 1 litro de éter etílico muy frío, con lo que precipita el alfa-cetoglutarato de ciproheptadina en forma floculenta. Se deja bien tapado en la nevera durante veinticuatro horas y el precipitado se torna cristalino.
15. Se recoge sobre un filtro, se lava con un poco de éter y se deja cuarenta y ocho horas en desecador de vacío sobre ácido sulfúrico concentrado.
20. Se obtienen así unos 40 g, un 92% de la teoría, de alfa-cetoglutarato de ciproheptadina, en forma de polvo blanco muy ligeramente amarillento, prácticamente inodoro y sabor algo amargo, soluble en agua y en alcoholes inferiores, insoluble en éter y con un contenido de nitrógeno de 3,2-3,3%.

Ejemplo 2

- En un vaso de vidrio de 2 litros de capacidad y equipado con agitador eficiente se disuelven 51,3 g (0,15 mol) de clorhidrato de ciproheptadina monohidratado en 1,5 litros de alcohol etílico absoluto. Sobre ello se van añadiendo poco a poco y agitando enérgicamente hasta 25,2 g de alfa-cetoglutarato monosódico que se ha molido previamente a polvo muy fino.
- 25.
30. Este, poco soluble en el alcohol etílico, va reaccionando progresivamente con el clorhidrato de ciproheptadina, soluble en

405871



1972

alcohol, y cloruro sódico que por su insolubilidad se va separando en forma de polvo cristalino pesado.

5. Después de continuar la agitación por tres o cuatro horas más, se separa el cloruro sódico precipitado por filtración sobre papel y el filtrado límpido e incoloro, se evapora a sequedad en un evaporador rotativo de vacío y a la temperatura ambiente.

10. Se obtienen unos 63 g lo que supone un rendimiento de 97% del teórico, de alfacetoglutarato de ciproheptadina con las propiedades descritas en el ejemplo 1 y adecuado a las aplicaciones farmacéuticas.

15. Descrito suficientemente en lo anteriormente expuesto la naturaleza y objeto de esta invención, se hace constar que las características del procedimiento desarrollado son susceptibles de modificaciones o variaciones de detalle, siempre que no alteren su principio fundamental que queda expuesto en las reivindicaciones que siguen:

= . =

REIVINDICACIONES

20. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

25. 1.- Procedimiento de obtención de una sal de ciproheptadina, caracterizado porque se hacen reaccionar en un medio adecuado la ciproheptadina base, o una de sus sales inorgánicas, con el ácido alfacetoglutárico libre o en forma de sal alcalina.

30. 2.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado además porque el medio de reacción empleado es el agua o los alcoholes alifáticos inferiores.

amc

405871



3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado, además, porque cuando se utilizan las sales alcalinas del ácido alfaacetoglutarico, éstas se emplean en estado sólido y finamente divididas.

5. 4.- Procedimiento de obtención de una sal de ciproheptadina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 5 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 14 Agosto 1972

p.a. JAME IGERA

FRENTE A LOS SEÑORES PADRES

mpc.

mge