

408078

28 0



408078

Patente de Invención

Int. Cl.: C07C//A61K

por veinte años

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

LABORATORIOS FERRER S.L.

entidad española con residencia en Barcelona, calle Capitán Lopez Varela nº 106, por:

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DE LA CISTEINA GC-2

Inventores

D. Carlos Ferrer Salat

D. Jorge Ferrer Batllés y

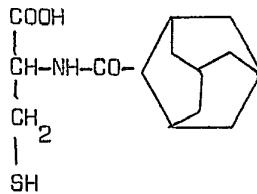
D. Juan Colomé Riera

POOR  
QUALITY



Memoria descriptiva

La presente invención concierne al procedimiento de obtención del N-adamantil cisteína (GC-2: clave para el producto de investigación) de acción farmacológica como mucolítico y expectorante, cuya fórmula es:



Este nuevo procedimiento se caracteriza principalmente, en partir de una mezcla de 0,25 moles de L-cistina, 250 ml de eter etílico y 250 ml de Na OH 2N, que se agita durante 30 minutos añadiéndosele despues 4,2 g. de bicarbonato sódico y a continuación se adicionan, simultáneamente y por espacio de 1 hora, 0,52 moles del cloruro del ácido adamantano-1-carboxílico y 275 ml de Na OH 2N, manteniendo la temperatura durante la reacción entre los 3 y los 8°C.

20 Seguidamente se agita la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente y a continuación se añaden 50 ml de ClH 6N. Se elimina por decantación la capa etérea y la capa acuosa se lleva hasta un volumen total de 1,5 lts con agua y se acidifica con ClH 6N. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua y se

25

408078

-3-

280



30

desecha al aire. La purificación de dicho sólido obtenido se realiza disolviendo el sólido en un medio alcalino, para filtrarlo a continuación y reprecipitarlo con ClH 6N, separándose el producto L-N,N'-di(adamantil)-cistina que funde con desprendimiento gaseoso entre 143-147°C.

35

A una mezcla de 0,02 moles del producto obtenido con 8 ml de ácido acético y 60 ml de una disolución al 10% de etanol, mantenida esta mezcla a 40°C, se añaden 1,33 g de Zn en polvo. Se eleva la temperatura hasta 50-60°C y se añaden 2 partes de 0,33 g de Zn durante un periodo de 2 horas. Finalmente, para asegurar una reducción completa se añaden 15 ml de Cl H 3N y 0,5 g de Zn en polvo, mientras se prosigue la calefacción por espacio de 1 hora.

40

El exceso de Zn se elimina por filtración, y los filtrados se concentran hasta obtener un sólido blanco.

45

La purificación de este sólido blanco se lleva a cabo disolviendolo en un medio básico, siendo después filtrado y reprecipitado con ClH 6N; el producto que se obtiene se recupera por filtración, se lava con agua y se deseca al vacío sobre pentóxido de fósforo.

De esta manera se obtiene el producto N-adamantil cistina, siendo su punto de fusión 180-182°C, y cuya valoración de grupos sulfhidrilo, llevado a cabo por

408078

26 OCT 1974



50 yodimetría, dió un porcentaje del 96,2%. La cromato-  
 grafía en capa fina en silicagel F-254 dá una única  
 mancha de Rf característica.

El estudio farmacológico de la actividad mucolítica  
 "in vitro" del producto N-adamantil cisteína se ha lle-  
 55 vado a cabo por medición de la disminución de la visco-  
 sidad que produce en una solución de mucina en compa-  
 ración con la producida por la cisteína. Como sustrato  
 se usó mucina Sigma al 7% diluida en tampón THAM-ClH  
 6M, pH 8. Se determinó la viscosidad en un viscosíme-  
 60 tro de Ostwald de 10 ml de capacidad y termostatado a  
 37°C., efectuándose las determinaciones a 30, 60, 90  
 y 120 minutos. En todos los casos, los productos, en  
 forma sólida, se añadieron al sustrato para dar una  
 concentración de 50 mM. Los resultados obtenidos se  
 65 resumen en la siguiente tabla, expresados en % de cada  
 área respecto a la correspondiente a la cisteína  
 (100%).

TABLA

Actividad mucolítica "in vitro" del N-adamantil

70	cisteína			
	Tiempo (minutos)	Control %	Cisteína %	N-adamantil cisteína %
	30	100	57,2	68,9
	60	100	55,6	61,5
75	90	100	54,5	56,4
	120	100	54,5	49,7



408078



100 ruro del ácido adamantano-1-carboxílico a baja temperatura y el sólido obtenido reducirlo catalíticamente por acción de Zn en polvo y elevación de la temperatura.

2º UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DE CISTEINA GC-2.

105 Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de 6 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 28 de Octubre de 1.972.

PASCUAL CIVANTO  
P. P.

Firmado: Gregorio del Peso