

408080

-1-

28 OCT



408080

Int. Cl.: C07C // A61K

Patente de Invención

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 López Varela nº 106, por:

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DE LA CISTEINA GC-6

Inventores

D. Carlos Ferrer Salat

D. Jorge Ferrer Batlles y

D. Juan Colomé Riera

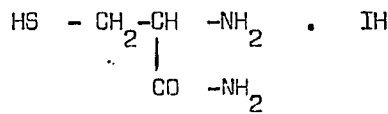
408080

28 Oct



Memoria descriptiva

La presente invención concierne al procedimiento de obtención del yodhidrato de cisteinamida (GC-6: clave para el producto de investigación de acción farmacológica como mucolítico y expectorante, cuya formula es:



Este nuevo procedimiento para la obtención de compuesto interesado, se caracteriza, principalmente, en partir de una solución 0,05 M de clorhidrato de cisteinamida en alcohol metílico que se trata con una solución 0,055 M de yoduro potásico en alcohol metílico, manteniéndose durante 1 hora a reflujo. Se deja enfriar, se filtra el cloruro potásico formado y se deseca al vacío.

El residuo oleoso resultante de la fase precedente se cristaliza en una mezcla de etanol-éter etílico 1/2 (v/v) y el producto cristalino formado es el yodhidrato de cisteinamida, que se separa por filtración, se lava después con pequeños volúmenes de etanol-éter etílico 1/2 (v/v) y por último se deseca al vacío sobre pentóxido de fósforo. El rendimiento de la síntesis es del 80% aproximadamente.

El producto (yodhidrato de cisteinamida) se presenta

408080

200



25

en forma de polvo microcristalino blanco que es muy soluble en agua, soluble en metanol, etanol, etc., e insoluble en benceno, acetona, éter etílico, etc. Su punto de fusión es de 134-155°C. (en etanol-éter etílico). La valoración de los grupos sulfhidrilo se llevó a cabo por yodimetría dando un porcentaje del 98%. En estado sólido se mantiene estable durante varios meses.

30

35

40

45

El estudio farmacológico de la actividad mucolítica "in vitro" del yodhidrato de cisteinamida se ha llevado a cabo por medición de la disminución de la viscosidad que produce en una solución de mucina en comparación con la producida por la cisteína. Como sustrato se usó mucina Sigma al 7% diluida en tampón THAM-ClH 6 N, pH 8. Se determinó la viscosidad con un viscosímetro 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 final de 50 mM. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla, expresados en % de cada área respecto a la correspondiente a la cisteína (100%)

TABLA

Actividad mucolítica "in vitro" del yodhidrato de cisteinamida

408080 2800



50	Tiempo (minutos)	Control %	Cisteina %	Yodhidrato de cisteinamida %
	30	100	57,2	49,8
	60	100	55,6	49,4
	90	100	54,5	49,4
55	120	100	54,5	49,4

El índice de la actividad mucolítica de yodhidrato de cisteinamida es de 1,09 tomando como unidad el de la cisteina.

60 La toxicidad aguda de este producto es muy baja, siendo la DL50 en ratón, vía i.v. de 1295 mg/Kg y la DL-50 en ratón vía p.o. de 2800 mg/Kg.

65 Describas suficientemente las características fundamentales del procedimiento a que se refiere esta Patente de Invención, 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 la que se resumen y concreto en la siguiente:

70

NOTA

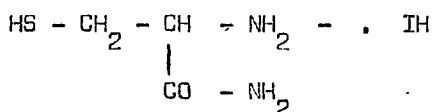
Se declaran de novedad y propiedad para todo el territorio nacional, las siguientes:

408080



REIVINDICACIONES

75 1)- Procedimiento para la obtención de un nuevo derivado de la cisteína GC-6, concretamente el yodhidrato de cisteinamida de fórmula desarrollada:



80 que se caracteriza en hacer reaccionar clorhidrato de cisteinamida disuelto en alcohol metílico con yoduro potásico, a reflujo, separándose por filtración, en una primera fase el cloruro potásico resultante, y en una segunda fase, por cristalización en una mezcla de
85 etanol-éter etílico, y ulterior filtración y desecación al vacío.

2)- UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DE CISTEINA GC-6

90 Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de 5 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 28 de Octubre de 1974
PASCUAL CIVANTO
P. P.

Firmado: Gregorio del Peso