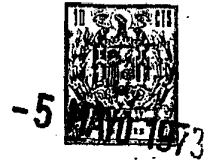


4 1 2 8 9 6



P.- 53.946

BTHX 3-B ES-  
Sultroponium

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. <sup>2</sup> : <i>Co 7D</i>

*F.E. 12-4-75*

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

A nombre de LABORATOIRES BIOTHERAX

entidad francesa

establecida en 58 rue du Landy, 93210 La Plaine  
Saint Denis, Francia.

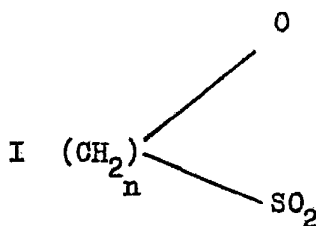
por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SULFOBETAINAS DE AL  
CALOIDES PUROS"

(Clase Internacional C07d)

412896



Se sabe que la actividad farmacológica de la atropina o de los alcaloides del grupo del tropano tales como la escopolamina y la hiosciamina es ventajosamente modificada por la combinación de este alcaloide con una alcoholisultona de fórmula I



en la cual n designa un número entero al menos igual a 1, y que varía, de preferencia, de 1 a 4.

Los medicamentos que resultan de la adición en proporciones equimoleculares de una alcoholisultona de fórmula I y de un alcaloide, son especialmente apreciados por sus propiedades espasmolíticas, como lo atestiguan diversas publicaciones y patentes que describen su modo de preparación y su acción terapéutica.

Ahora bien, ha sido comprobado que los procedimientos de preparación descritos dan productos contaminados por un residuo de alcaloide no combinado que presenta en el plano de la utilización terapéutica inconvenientes graves. Este residuo puede elevarse a un contenido del 1% y lavados repetidos con el disolvente que ha servido para la preparación no permiten eliminarlo,

412896



cualesquiera que sean las materias primas utilizadas.

La presente invención tiene por objeto la obtención de sulfobetainas de alcaloides puros exentos de alcaloides residuales libres, consistente en añadir  
5 en proporciones equimoleculares una alcoholisultona de fórmula I en solución a un alcaloide del grupo del tropano disuelto en el mismo disolvente, bajo agitación, a una temperatura comprendida entre 15 y 25°C y preferentemente entre 18 y 22°C, en filtrar por succión el precipitado y en someter éste último a un procedimiento de  
10 purificación característico de la invención.

El procedimiento de purificación consiste en una serie de lavados en caliente que incluyen alternativamente un lavado con el disolvente que ha servido  
15 durante la reacción de adición y un lavado con este disolvente al que se ha añadido una pequeña proporción de amoníaco de 22° Baumé.

Es sorprendente, en efecto, comprobar que la adición de una pequeña proporción de amoníaco, del  
20 orden de 0,05% en volumen al disolvente de lavado, permite desembarazar la sulfobetaina de alcaloide, simple y totalmente de todo resto de alcaloide no combinado, sin disminuir sensiblemente el rendimiento de la reacción de adición, estando comprendida la proporción óptima entre  
25 0,2 y 1% del volumen.

412896



Los ejemplos siguientes ilustran la técnica objeto de la invención.

EJEMPLO I

5

En un Grignard de 200 litros, se introduce una mezcla de

Acetona pura 120 litros

Atropina base 15 Kg.

10

Se agita a una temperatura de  $40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , hasta disolución total. Después se enfría la solución a la temperatura de  $20^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y se añade:

9 Kg. de propanosultona destilada en una solución de 10 litros de acetona pura anhidra.

15

Se agita durante dos semanas, siempre a la temperatura de  $20^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

20

El precipitado blanco en finas agujas cristalinas formado es filtrado por succión en un filtro de acero inoxidable. El precipitado es agitado cuidadosamente con disolventes a  $50^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$  procediendo alternativamente con 50 litros de acetona y después con una mezcla de

Acetona 60 litros

Amoniaco de 22° Baumé 3 litros

25

Se procede dos o tres veces a estos lavados

27.4.73

412896



alternos hasta eliminación completa de la atropina.

Se controla la desaparición de este alcaloide no combinado por la prueba siguiente: 100 mg. de producto purificado son disueltos en 10 cm<sup>3</sup> de agua destilada a la que se añade 2 gotas de ácido clorhídrico normal. En 2 cm<sup>3</sup> de esta solución, se introduce una gota de reactivo yodomercúrico del Codex francés. Si el contenido en atropina es inferior a  $\frac{2}{10^3}$  mg/g. no se forma ninguna perturbación ni precipitado.

Después del control, se filtra por succión a fondo, se seca el producto en una estufa de vacío sin calentar, y después se muele el producto.

Se obtienen 19,200 Kg. de producto, o sea un rendimiento de 90%.

#### EJEMPLO 2

Se disuelven 50 Kg. de atropina base en 850 litros de acetonitrilo anhidro a 40° ± 2°C. Se introducen 27 Kg. de propanosulfona destilada. Se mantiene a temperatura de 15 a 20°C durante una semana. Se filtra y se lava con acetonitrilo. Se seca y se obtienen 65 Kg. de producto seco con un rendimiento del orden de 91%, que contiene cerca de 1% de atropina.

Se hace sufrir a 20 Kg. de este producto dos

412896



lavados sucesivos de 15 minutos con 60 litros de acetona que contiene 3 litros de amoniaco de 22º Baumé, y después un lavado con 50 litros de acetona pura. Ya no se detecta atropina no combinada.

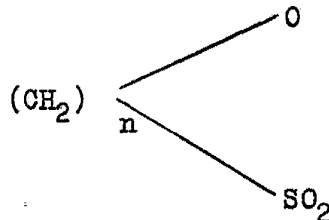
5 Las aguas madres de la preparación dejan 4 Kg. de producto después de una semana de reposo.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el día 22 de Marzo de 1972, bajo el número 72 100 48, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguiente:

20 1ª.- Procedimiento de obtención de sulfobetainas de alcaloides puros exentas de alcaloide libre que consiste en añadir en proporciones equimoleculares una alcohilsultona de fórmula:



27.4.73

412896

-5



5 en la cual n es un número entero al menos igual a 1 en solución de un alcaloide del grupo del tropano en solución en el mismo disolvente sin agitación, a temperatura comprendida entre 15 y 20°C, y filtrar por succión el precipitado, caracterizado porque se somete este último a una serie de lavados en caliente, alternativamente con el disolvente que ha servido durante la reacción de adición, después con este disolvente añadido con amoníaco de 22° B.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, según el cual los lavados repetidos y alternos son efectuados en caliente a una temperatura comprendida entre 40° y 60°C.

15 3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª y 2ª, según el cual los lavados repetidos y alternos son efectuados por agitación.

4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 3ª, según el cual la proporción óptima de amoníaco de 22°B a añadir al disolvente es superior a 0,05% en volumen.

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, según el cual la proporción óptima de amoníaco de 22°B a añadir al disolvente está comprendida entre 0,2 y 1% en volumen.

25 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 5ª, según el cual la sultona es la propa nosultona.

27.4.73

B

412896



7ª.- Procedimiento según una de las reivin-  
dicaciones 1ª a 5ª, según el cual el alcaloide es la  
atropina.

5 8ª.- Procedimiento según una de las reivin-  
dicaciones 1ª a 7ª, según el cual el disolvente que sir-  
ve para disolver, respectivamente, la propanosultona y  
la atropina, es la acetona.

10 9ª.- Procedimiento según una de las reivin-  
dicaciones 1ª a 7ª, según el cual el disolvente que sir-  
ve para disolver respectivamente, la propanosultona y  
la atropina, es el acetonitrilo.

10ª.- Procedimiento de obtención de sul-  
fobetainas de alcaloides puros.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

-5 MAYO 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu  
Per Poder

27.4.73

JGA.

M