

F.C. 9-XII-75



Int. Cl.: A61K

414765

PATENTE DE INVENCION

a favor de

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIM, S.A. de nacionalidad española, residente en Madrid Avda. de Aragón, 18, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DE ADAMANTAMINA".

Memoria descriptiva

Son numerosos los fármacos estudiados para el tratamiento del parkinsonismo, tales como alcaloides de belladona, productos sintéticos relacionados con ellos, productos antihistamínicos y anticolinérgicos, L-Dopa (precursor de dopamina), etc.

5

En los últimos años, se han propuesto, y se han obtenido



1974

414765

nido buenos resultados con dos fármacos: .

a) el clorhidrato de adamantamina.

b) N(3,4,5-trimetoxibenzoil)- γ -aminobutirato sódico.

10

El objeto de la presente invención, es la obtención de un derivado de ambos: N(3,4,5-trimetoxibenzoil)- γ -aminobutirato de adamantamina, que presenta las ventajas de ambos, además de una potenciación de acción.

15

El producto es soluble en agua, por lo cual se puede utilizar por todas las vías de administración.

A continuación, damos ejemplos del procedimiento de obtención a título ilustrativo y no limitativo.

Ejemplo 1

20

Una mezcla de 59,46 g. de ácido N(3,4,5-Trimetoxibenzoil)- γ -aminobutírico; 30,3 g. de adamantamina base y 800 cc. de etanol, se calienta con agitación, en baño de agua a 50-60°C hasta disolución. La solución obtenida se decolora con carbón.

25

Después de eliminar el carbón por filtración, a la solución clara se le añaden 3 l. de éter isopropílico. Después de una noche en nevera, se filtra el sólido a vacío, se escurre bien y se lava con éter isopropílico. Se seca al aire y luego a vacío a 50-60°C. Se obtienen unos 80 g.

30

El producto se puede aislar de la solución, después de decolorar con carbón, por evaporación a vacío, o precipitación con éter etílico ó acetona.

414765



Ejemplo 2

Una mezcla de 59,46 g. de ácido N(3,4,5-Trimetoxibenzoil)- γ -aminobutírico; 30,3 g. de adamantamina base y 1 l. de agua destilada, se calienta con agitación, en baño de agua a 50-60° C hasta disolución. La solución obtenida se decolora con carbón.

Después de eliminar el carbón por filtración, la solución clara se evapora a vacío, liofiliza o atomiza, obteniéndose el N(3,4,5-Trimetoxibenzoil)- γ -aminobutirato de adamantamina con rendimientos cuantitativos.

Ejemplo 3

A la solución acuosa obtenida según el ejemplo 2, después de decolorar con carbón, se añaden 350 g. de cloruro sódico, a temperatura ambiente y con agitación. La solución se enturbia pronto. Se agita durante unas 2 horas, y el sólido se separa por filtración a vacío. Se escurre bien y se seca en estufa a vacío a 50-60° C.

El trimetoxibenzoil- γ -aminobutirato de adamantamina, obtenido, contiene impurezas de cloruro sódico; pero es farmacológicamente aceptable.

Ejemplo 4

Una mezcla de 64 g. de N(3,4,5-Trimetoxibenzoil)- γ -aminobutirato sódico (ó la cantidad equivalente de la sal potásica), 37,5 g. de adamantamina clorhidrato y 800 cc. de etanol, se calienta, con agitación en baño de agua a 80° C durante unas

414765

31



2 horas, con lo cual queda un residuo insoluble del cloruro inorgánico correspondiente.

Se filtra y de la solución filtrada se aísla el trimetoxibenzoil- γ -aminobutirato de adamantamina como en el ejemplo 1.

60

Ejemplo 5

Una mezcla de 64 g. N(3,4,5-Trimetoxibenzoil)- γ -aminobutirato sódico (ó la cantidad equivalente de sal potásica); 37,5 de clorhidrato de adamantamina y 1 l. de agua, se agita a temperatura ambiente hasta disolución. La solución obtenida se decolora con carbón activo y se evapora a sequedad (a vacío, por atomización o liofilización). Se obtiene una mezcla de Trimetoxibenzoil- γ -aminobutirato de adamantamina y cloruro sódico o potásico.

65

Se purifica, agitando la mezcla con 800 cc. de etanol en baño de agua a 50^o; eliminando el cloruro inorgánico por filtración y aislando el Trimetoxibenzoil- γ -aminobutirato de adamantamina de la solución alcohólica según el ejemplo 1.

70

Ejemplo 6

A la solución acuosa obtenida según el ejemplo 5, después de decolorar con carbón activo, se le añaden 350 g. de cloruro sódico y se trata como en el ejemplo 4.

75

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de adamantamina caracterizado por hacer reaccionar ácido N(3,4,5-trime-

80

ME

41476531



toxibenzoil)- γ -aminobutírico y adamantamina o sales solubles de ambos productos en medio acuoso ó alcohólico obteniéndose como producto de reacción N(3,4,5-trimetoxibenzoil)- γ -aminobutirato de adamantamina.

85

2). Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de adamantamina según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales solubles de partida son N(3,4,5-trimetoxibenzoil)- γ -aminobutirato sódico o potásico y clorhidrato de adamantamina.

90

3). Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de adamantamina según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque el producto se aísla por evaporación del disolvente a presión reducida o normal o por precipitación de la solución alcohólica con éter isopropílico, éter etílico o acetona o por saturación de la solución acuosa con una sal inorgánica soluble en agua (Na Cl -o- KCl).

95

4). "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DE ADAMANTAMINA".

Esta Memoria consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

100

Madrid, 14 de mayo de 1973