



10

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>e 07</u>	<u>A.61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

382935

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de Don Marcelo TABAH PAPO, de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle Ripollés, 60, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS BALSÁMICOS DE TEOFILINA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados balsámicos de la teofilina.

Dichos derivados, no descritos hasta ahora en la literatura, tienen por su acción balsámica aplicación en terapéutica médica, presentando la particularidad favorable de ser muy solubles en agua, lo que facilita su administración en forma de solución acuosa y su eliminación del organismo.

10. Partiendo de los productos básicos guayacol

382935

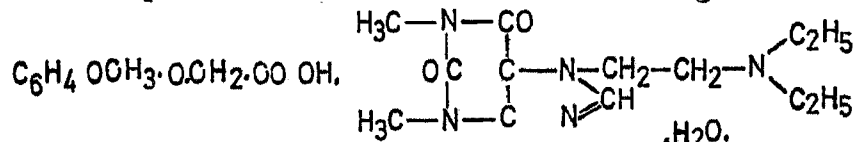


5. y timol se ha logrado transformarlos en sus derivados respectivos, ácido guayacolglucólico y ácido timolsulfónico, los cuales forman sales definidas con un derivado de la teofilina, obteniéndose dos compuestos nuevos que responden al objeto de esta patente, como son el guayacolglucolato de teofilina y el timolsulfonato de teofilina.

10. La dietilaminoetilteofilina es un compuesto sobradamente conocido en la literatura y empleado corrientemente en medicina en casos de trastornos respiratorios y vasculares, por tener una composición atóxica y de elevada eficacia. Se ha podido observar que este compuesto que es una base, puede unirse en forma de sal químicamente definida con los dos ácidos respectivos ya mencionados, guayacolglucólico y timolsulfónico.

15. Más concretamente, el procedimiento consiste en líneas generales en hacer reaccionar un ácido seleccionado del grupo consistente en los ácidos guayacolglucólico y timolsulfónico con la dietilaminoetilteofilina, resultando el guayacolglucolato o el timolsulfonato de dietilaminoetilteofilina respectiva.

20. El guayacolglucolato de dietilaminoetilteofilina responde a la fórmula desarrollada siguiente:



con fórmula condensada $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{N}_5$, peso molecular 495 y punto de fusión $97-99^\circ\text{C}$. Su composición química es: 38%

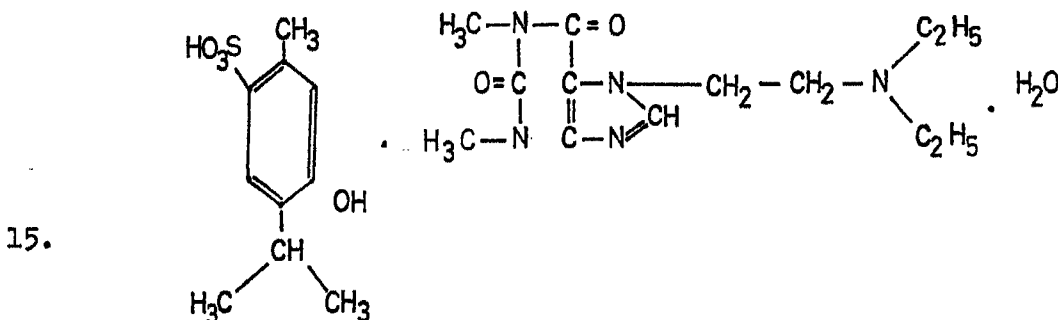
382935



de ácido guayacolglucónico y 58% de dietilaminoetilteofilina.

5. La riqueza del producto se determina haciendo una valoración por el método del ácido perclórico según la descripción en el National Formulary. El producto final se presenta en forma de un polvo blanco, estable al aire, soluble en el agua, en metanol, en alcohol estílico, en alcohol isopropílico y en acetona.

10. El timolsulfonato de dietilaminoetilteofilina responde a la fórmula desarrollada siguiente:



20. con fórmula condensada $C_{23}H_{37}O_7N_5S$, peso molecular 527 y punto de fusión 248-250 C. Su composición es: 47'4% de ácido timolsulfónico y 52,6% de dietilaminoetilteofilina.

25. La riqueza de este producto se determina también haciendo una valoración por el método del ácido perclórico según el National Formulary. El producto final se presenta en forma de un polvo blanco y estable al aire, soluble en el agua, en metanol y acetona.

Descritos los productos que responden al objeto de esta patente, se procede a continuación a des-

382935

10 A



cribir los métodos empleados para su obtención.

5. Se parte de los tres productos base que se encuentran en el comercio, los ácidos guayacolglucólico y timolsulfónico y la dietilaminoetilteofilina. Tratándose de la formación de una sal corriente se ha averiguado que la reacción puede llevarse a cabo por los métodos clásicos.

10. El presente procedimiento consiste en hacer reaccionar la dietilaminoetilteofilina en solución orgánica, en proporción equimolecular, con los ácidos guayacolglucólico y timolsulfónico, calentar para dar lugar a la formación de la reacción, purificar, concentrar y dejar cristalizar el producto.

15. Otra variante del mismo proceso consiste en obtener una disolución acuosa de la dietilaminoetilteofilina, calentar, y añadir una cantidad equimolecular de los mismos ácidos, dejar completar la reacción, purificar y concentrar para la cristalización del producto final.

20. Finalmente puede procederse a la preparación de los mencionados derivados de la teofilina por el método de la doble descomposición, haciendo reaccionar la sal sódica del ácido correspondiente con la dietilaminoetilteofilina clorhidrato, en proporciones equimoleculares y en ambiente de disolventes orgánicos, separándose en cloruro sólido y obteniéndose en producto disuelto en el disolvente empleado.
- 25.

A continuación, a título de ejemplo ilustrati-

382935

10



- que un abaratamiento notable del procedimiento de la invención a la vez que se evitan peligros de incendio. Se emplean soluciones del 20 al 25%. El producto es muy soluble en agua, sobre todo en caliente. Se decolora con
5. carbón activo purísimo, se filtra al cabo de varias horas de agitación hasta una densidad apropiada, y el líquido concentrado se enfría fuertemente durante varias horas con lo que cristaliza el producto, que se centrifuga y deseca. Las aguas madres sirven una vez concentradas nuevamente
10. para volver a aislar un nuevo lote de producto.

Ejemplo III.- Timolsulfonato de dietilaminoetilteofilina.-

- Para la obtención de este producto pueden seguirse los dos métodos descritos más arriba, si bien aquí emplearemos para ilustrar este caso el método de la doble descomposición. Usando los mismos aparatos, se parte del
15. clorhidrato de dietilaminoetilteofilina disuelto en disolventes orgánicos (etanol, metanol, acetona, etc.), en concentraciones de un 15%. Se calienta a unos 60°C y
20. bajo agitación, cuando todo el material está disuelto, se añade la cantidad equimolecular de la sal sódica del ácido timolsulfónico en forma de un polvo finamente molido. Agitando y manteniendo la temperatura a unos 60°C durante dos horas, se forma el producto deseado, que queda disuelto en el disolvente, mientras que el cloruro
25. sódico se separa insoluble en el mismo. Se deja enfriar la solución hasta unos 35°C y se filtra a través de un filtro mecánico eliminando completamente la sal. La mis-



382935

ma solución así obtenida se concentra luego hasta un 50% de su volumen, se deja enfriar durante la noche, y los cristales separados se centrifugan y desecan.

5. Este mismo proceso puede emplearse para el producto obtenido en los ejemplos I y II. El producto obtenido en estos ejemplos es un polvo cristalino, blanco, limpio, que se disuelve fácilmente en el agua. El análisis de estos productos, como ya se ha indicado, puede realizarse por las siguientes formas: Valoración por el método del ácido perclórico; determinación del punto de fusión; determinación de la teofilina base; fotocolorimetría.

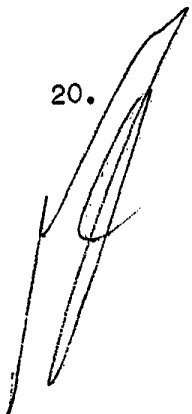
10. Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles y características accesorias que pueden acompañar a su puesta en práctica, tales como aparatos, operaciones y sustancias no esenciales y, en general, cuanto no altere el espíritu de las siguientes reivindicaciones.

- . -

N O T A

20. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de derivados balsámicos de la teofilina, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar la dietilaminoetilteofilina en propor-



382935

10 AG



5. oiones equimoleculares, con un compuesto seleccionado del grupo consistente en los ácidos guayacolglucólico y timolsulfónico, calentar para dar lugar a la formación de la reacción, purificar, concentrar y cristalizar el producto.
2. Procedimiento para la obtención de derivados balsámicos de teofilina, según la reivindicación 1, caracterizados por el hecho de llevar a cabo la reacción en ambiente de disolventes orgánicos,
10. 3. Procedimiento para la obtención de derivados balsámicos de la teofilina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de llevar a cabo la reacción en medio acuoso.
15. 4. Procedimiento para la obtención de derivados balsámicos de teofilina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar por doble descomposición la sal sódica del compuesto ácido elegido, con la dietilaminoetilteofilina clorhidrato, en proporciones equimoleculares y en ambiente de disolventes orgánicos,
20. separándose el cloruro sódico por insoluble y obteniéndose el producto disuelto en el disolvente empleado.
5. Procedimiento para la obtención de derivados balsámicos de la teofilina.



Todo ello según queda descrito y reivindicado en

382935

10 A



la presente memoria descriptiva que consta de nueve ho-
jas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 10 de agosto de 1970

Marcelo TABAH PAPO

p.a.