

388430



388430

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE 07	A61
SUBCLASE e	H

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a favor de LABORATORIOS HERMES, S.A.

de nacionalidad española

residente en Barcelona, Plaza Duque de Medinaceli, nº 4

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES DE
AMINA UTILES EN TERAPEUTICA".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento encaminado a la obtención de sales de amina que son activas en el tratamiento de trastornos del aparato circulatorio. Son especialmente efectivas en este sentido las sales de 6-amino-2-metil-heptanol-2 (heptaminol) con distintos ácidos. Estas sales son sólidos de punto de fusión definido, generalmente solubles en agua y no higroscópicos. También presenta la ventaja de que son más fácilmente manejables y más estables que la base libre y que las disoluciones acuosas son menos ácidas que las sales de aminas con ácidos minerales, lo que es interesante desde el punto de vista

5.

10.



de la administración. Por otra parte, la elección adecuada del ácido puede modificar las propiedades terapéuticas de la base, prolongando su acción, o completándolas con otras acciones favorables. Entre estos ácidos se han ensayado con éxito el teofilin-

5. acético, el cloroteofilinacético, el p-clorofenoxiisobutírico, el pamoico, el canfórico y otros.

Estas sales pueden obtenerse por varios procedimientos, de los que se indican tres esencialmente distintos:

10. 1) Por disolución del ácido y la base por separada en disolventes en los que la sal correspondiente sea insoluble, ya sea en condiciones isotérmicas o no. La mezcla de las disoluciones y el cambio adecuado de temperatura produce la separación del producto en forma cristalina. En este procedimiento se han empleado con éxito el benceno, dioxano, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetona, acetato de etilo, y disolventes clorados, 15. oxietilenados y demás. La naturaleza concreta del disolvente es función principalmente de las solubilidades del ácido de que se trata, de la sal resultante, y de la variación de dichas solubili-

20. 2) Por disolución del ácido y la base en un solvente común, el cual es eliminado por destilación, liofilización etc. Para este procedimiento son especialmente útiles el agua y los disolventes de bajo punto de ebullición como, eter, acetona, metanol, cloroformo, cloruro de metileno y sus mezclas.

25. 3) Por trans-salificación en un disolvente adecuado. Este procedimiento consiste en la mezcla de una disolución de una sal metálica del ácido con otra disolución de una sal de la base con un anión adecuado, de tal manera que se separe una sal insoluble, ya sea la correspondiente sal inorgánica, ya sea la sal deseada orgánica. Para este procedimiento se pueden usar preferible 30.



mente solventes polares como agua, alcoholes de peso molecular bajo, dimetil-formamida, dimetilsulfóxido, piridina y otros, dependiendo en cada caso de la sal que deba precipitar y de la que deba quedar en solución.

5. A titulo ilustrativo, se describen aquí algunos ejemplos, debiendo entenderse que la invención no se limita a estos casos concretos, sino que se extiende a la variación de los detalles experimentales, como disolventes, temperatura, tiempos de disolución y demás.

10. Ejemplo 1

Se disuelve 5,1 g. de ácido teofilin-acético en 14 ml. de dimetilformamida caliente; la disolución se enfría rápidamente y se añaden 3,1 g. de heptaminol disueltos en 16 ml. de cloroformo. La mezcla se agita y se deja reposar. El sólido se filtra, se lava con cloroformo y se seca. Se obtienen 7,1 g. (87%) de teofilinacetato de heptaminol, pf. 142-3º.

- 15.

Ejemplo 2

Se disuelven 5,1 g. de ácido teofilinacético y 3,1 g. de heptaminol en 15 ml. de etanol a reflujo. Se enfría, se añaden 30 ml. de cloroformo y se deja reposar. Los cristales se filtran, lavan con cloroformo y se secan. Se obtienen 7,5 g. (91 %) de teofilin-acetato de heptaminol pf. 142-3º.

- 20.

Ejemplo 3

Se disuelven 10'0 g. de ácido p-clorofenoxiisobutirico en 30 ml. de benceno caliente y se añade 6'76 g. de heptaminol disueltos en 10 ml. de benceno. Se deja enfriar lentamente. Los cristales se filtran y lavan con benceno y se secan. Se obtienen 15,6 g. (93 %) de p-clorofenoxiisobutirato de heptaminol pf. 108'5-109º.

- 25.

Ejemplo 4

30. Se disuelven 1'0 g. de ácido canfórico en 45 ml. de clo-



roformo caliente. Se deja enfriar y se añade 0'76 g. de heptaminol en 5 ml. de cloroformo. La disolución se deja reposar a 0°. Los cristales formados se lavan con cloroformo y se secan. Se obtienen 1'67 g. (95 %) de canforato de heptaminol pf. 102-105°.

5. Ejemplo 5

Se disuelven 0'203 g. de NaOH y 1'97 g. de ácido pamoico en agua. A la disolución se añade 1'25 g. de clorhidrato de heptaminol. El precipitado se filtra, lava con agua y se seca. Se obtienen 2'60 g. de pamoato de heptaminol

10. Serán independientes del objeto de la invención todos los detalles de orden secundario que no alteren su esencialidad.

N O T A

R E I V I N D I C A C I O N E S

15. Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

1ª.-Procedimiento para la obtención de sales de amina útiles en terapéutica, que se caracteriza esencialmente por utilizarse una amina alifática, que posee asimismo un grupo hidróxilo, como por ejemplo el 6-amino-2-metil-heptanol-2.

20. 2ª.-Procedimiento para la obtención de sales de amina útiles en terapéutica, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de emplearse ácidos capaces de modificar la acción terapéutica de la amina, tal como los ácidos teofilinacético, p-clorofenoxiisobutírico, canfórico, pamoico, cloroteofilinacético y otros.

25. 3ª.-Procedimiento para la obtención de sales de amina útiles en terapéutica, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza por el hecho de que los productos puedan disolverse por separado en un disolvente en que la sal sea insoluble a temperatura ambiente o enfriando, como por ejemplo benceno, dióxano, piridi-

30.



na, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetona, acetato de etilo, disolventes clorados, oxietilenados y otros y sus mezclas.

5. 4ª.-Procedimiento para la obtención de sales de amina útiles en terapéutica, según las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza por el hecho de que los productos se disuelven conjuntamente en disolventes fácilmente eliminables por destilación, liofilización y similar, por ejemplo agua, eter, acetona, cloroformo, acetato de etilo, cloruro de metileno y otros, y sus mezclas.

10. 5ª.-Procedimiento para la obtención de sales de amina útiles en terapéutica, según las reivindicaciones 1 a 4, que se caracteriza por el hecho de que el ácido y la amina de que se trata se pueden disolver separadamente en forma de sales inorgánicas en disolventes adecuados, de forma que al mezclar ambas disoluciones se separe una sal formada por el catión correspondiente al ácido
15. y el anión correspondiente a la amina, o bien la sal deseada formada por el ácido y la amina, siendo en el primer caso especialmente útiles los aniones cloruro, bromuro, sulfato y otros y los cationes, calcio, magnesio, bario, plata y análogos y en el segundo caso, la mayoría de los aniones y los cationes de los metales alcalinos: sodio, potasio y similares.
- 20.

6ª.-PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES DE AMINA UTILES EN TERAPEUTICA.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren con la esencialidad propia de la misma.

Consta la presente Memoria descriptiva de cinco páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, Febrero 1971
P. A.

E. ESCRIB

P. P.