

P.-60.138

Int. Cl. C07D // A61K

PL/mjs/Br  
91/21

438100

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de 1) CLAUDE DUFOUR y

2) SOCIETE D'ETUDES ET APPLICATIONS CHIMIQUES  
(SEAC)

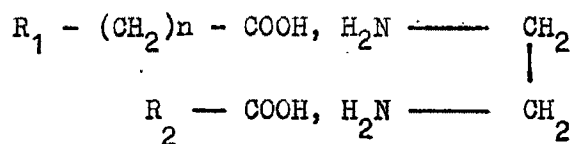
1) de nacionalidad francesa y 2) entidad francesa

residentes ambos en 15, rue Trébois, 92306 Levallois-Perret,  
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUES  
TOS SOLUBLES QUE CONTIENEN AZUFRE"

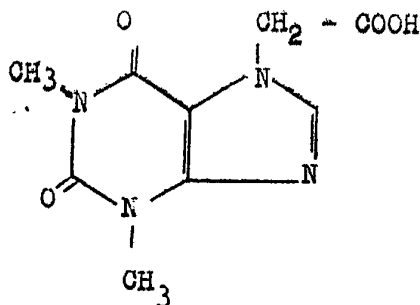
POOR  
QUALITY

La invención concierne a la preparación y utilización de nuevas sales resultantes de la combinación, por una parte, de ácidos teofilin-alcanoicos eventualmente sustituidos, y, por otra parte, de ácidos aminados sulfurados, con etilendiamina. Los nuevos derivados presentan la estructura de sales dobles correspondientes a la fórmula



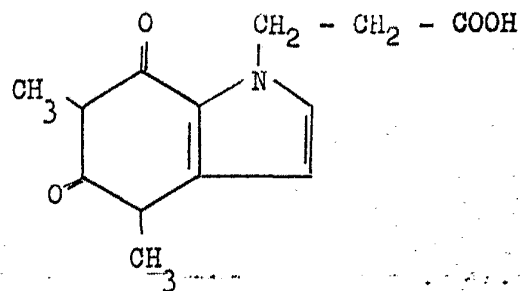
en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno próximo a la molécula de teofilina eventualmente sustituida por un átomo de halógeno, estando comprendido  $n$  entre 1 y 4, y  $R_2 - COOH$ , un aminoácido que contiene azufre. Los productos según la invención son compuestos bien definidos, solubles en agua, cuya solución acuosa es estable y prácticamente neutra. La invención concierne, más en particular, a los productos en los cuales el ácido teofilin-alcanoico  $R_1 - (CH_2)_n COOH$ , corresponde:

- Bien sea el ácido 7-teofilin-acético



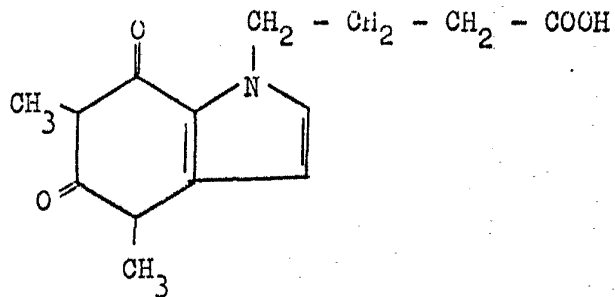
- Bien sea el ácido 7 teofilin-propiónico.

5



- Bien sea el ácido 7 teofilin-butírico

10

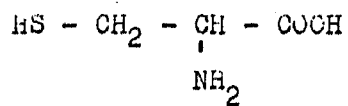


15

- Bien sean los mismos ácidos substituidos en posición 8 por un átomo de cloro o de bromo, y en los cuales el aminoácido sulfurado puede ser:

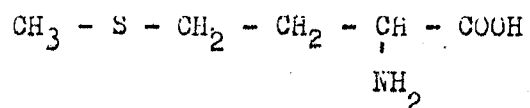
- La cisteína

20

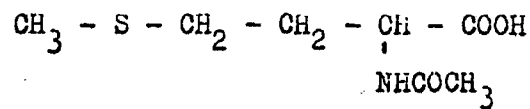


- La metionina

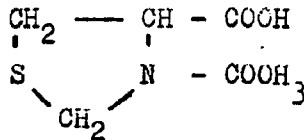
25



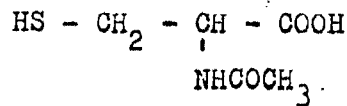
- La N-acetilmetionina



5 - El ácido N-acetiltiazolidin-carboxílico

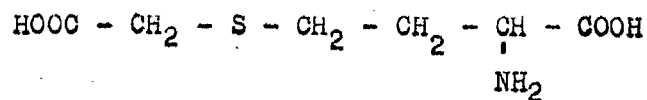


10 - La N-acetil-cisteína



- La S-carboximetil-cisteína

15



20

La invención concierne igualmente, a la utilización de productos que corresponden a las fórmulas anteriores, con aplicaciones terapéuticas, en particular para el tratamiento de las afecciones de las vías respiratorias.

25

La preparación de los productos según la invención se puede efectuar fácilmente por combinación, en el seno de un disolvente apropiado, de cantidades molecula-

res del ácido teofilin-alcanoico, por una parte, del aminoácido sulfurado, por otra parte, con el equivalente molecular de etilendiamina. Como disolvente se puede utilizar, bien sea agua, o bien sea una mezcla de agua y de un disolvente orgánico, tal como etanol, o bien disolventes orgánicos no acuosos, tales como dioxano o glicol. Mediante una concentración conveniente del disolvente, cristaliza el producto deseado y se aísla según las técnicas clásicas de la química orgánica. Para explicar la preparación de los productos según la invención, se dan a continuación varios ejemplos de realización. Está bien claro, sin embargo, que las precisiones indicadas conciernen a los detalles operatorios, y que las proporciones relativas de los reaccionantes no pueden tener un carácter restrictivo.

1) Sal doble del ácido 7-teofilin-acético, de metionina y de etilendiamina

A una solución en 100 ml de agua, de 6,77 g (0,112 moles) de etilendiamina y de 16,7 g (0,112 moles) de metionina, se añaden, agitando, 26,8 g (0,112 moles) de ácido 7-teofilin-acético pulverizado. Se calienta suavemente para disolver todo, se filtra un ligero resto insoluble, y se concentra el residuo bajo vacío, hasta eliminación total del agua.

Se obtiene un polvo blanco, el cual, después de seco, presenta un punto de fusión de 200° aproximadamente (poco claro) y que da por análisis los resultados siguientes:

5      Calculado para  $C_{16}H_{29}O_6N_7S$

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C %	42,93	43,2
H %	6,54	6,84
N %	21,91	22,1
10      S %	7,16	7,31

Este producto presenta un máximo de absorción en el ultravioleta de 273 milimicras, con una densidad óptica de 0,49 para una concentración de  $0,5 \times 10^{-4}$  en agua tamponada a pH 5.

15

2) Sal doble del ácido 7-teofilin-acético, de acetilmionina y de etilendiamina

20

Se disuelven, en 100 ml de agua, 21,2 g (0,111 moles) de acetilmionina en presencia de 6,71 g (0,111 moles) de etilendiamina, y se añaden, agitando, 26,4 g (0,111 moles) de ácido 7-teofilin-acético. Se pone a reflujo durante un cuarto de hora, se filtra para eliminar las impurezas, y se concentra la solución bajo vacío.

25

Se obtiene un polvo ligeramente coloreado, el cual, después de secado bajo vacío, funde a 155° (poco.

claro) y contiene todavía aproximadamente 3% de agua.

Una muestra secada hasta peso constante bajo vacío, en presencia de ácido fosfórico, da por análisis los resultados siguientes:

5      Calculado para  $C_{18}H_{31}O_7N_7S$

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C %	44,15	44,3
H %	6,39	6,51
N %	20,03	20,36
10      S %	6,54	7,04

15      Este producto proporciona un espectro de absorción en el ultravioleta, que presenta un máximo para 273 milimicras, con una densidad óptica de 0,48, para una concentración de  $0,5 \times 10^{-4}$  en agua tamponada a pH 5.

3) Sal doble del ácido 7-teofilin-acético, de N-acetil-L-cisteína y de etilendiamina

20      Se disuelven 6,77 g (0,112 moles) de etilendiamina y 18,3 g (0,112 moles) de N-acetil-L-cisteína en 100 ml de agua, y se añaden 26,8 g (0,112 moles) de ácido 7-teofilin-acético pulverizado. Se calienta durante algunos minutos a ebullición, se trata con 2 g de negro decolorante, se filtra y se concentra el agua bajo vacío.

25

Se obtiene un polvo que funde en las proximidades de 135°C (poco claro), que posee un poder rotatorio de + 7,5° (D = 10 en agua), que da por análisis los resultados siguientes:

5      Calculado para  $C_{16}H_{27}O_8N_7S$

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C %	41,63	42,0
H %	5,91	6,05
N %	21,25	21,30
10      S %	6,95	7,13

4) Sal doble del ácido 7-teofilin-acético de S-carboximetil-cisteína y de etilendiamina

Se disuelven 20,5 g (0,112 moles) de S-carboximetilcisteína en 100 ml de agua, que contienen 6,77 g (0,112 moles) de etilendiamina, y se añaden, agitando, 15 26,8 g (0,112 moles) de ácido 7-teofilin-acético pulverizado. Se pone a reflujo, se trata con 2 g de negro decolorante, se filtra, se concentra bajo vacío y se seca el producto pulverizado obtenido. Se obtiene así un 20 dihidrato que contiene aproximadamente 8,18% de agua, que corresponde a la fórmula  $C_{16}H_{27}O_8N_7S \cdot 2H_2O$ , que funde hacia los 170° (poco claro), y cuyo análisis, después de corrección de los cálculos debido a la presencia 25 de agua, da los resultados siguientes:

Calculado para  $C_{16}H_{27}O_8N_7S$

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C %	40,23	40,1
H %	5,71	5,70
5 N %	20,54	20,31
S %	6,71	6,85

La sal anhidra tiene un poder rotatorio de  $12,6^\circ$  (C = 10 en agua).

10 5) Sal doble del ácido 8-cloro-7-teofilin-acético, de ácido N-acetil-tiazolidin-4-carboxílico y de etilendiamina

De la misma manera, se disuelven 17,5 g (0,1 moles) de ácido N-acetil-tiazolidin-4-carboxílico en 100 ml de agua, que contienen 6,0 g (0,1 moles) de etilendiamina; se añaden, con buena agitación, 27,2 g (0,1 moles) de ácido 8-cloro-teofilin-7-acético (de punto de fusión =  $199^\circ$ ). Se obtiene una solución que se pone a reflujo y se trata con negro decolorante en caliente.

15 Después de filtración y concentración hasta sequedad, se obtiene un polvo blanco perfectamente soluble en agua y de punto de fusión poco claro (con descomposición) en las proximidades de  $170^\circ$ . Los análisis sobre el producto anhidro han dado los resultados siguientes:

Calculado para  $C_{17}H_{26}ClN_7O_7S$

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
25 C %	40,23	40,37

H %	5,16	5,25
N %	19,32	19,15
Cl	6,99	7,03
S %	6,31	6,27

5

Los productos según la invención utilizables en forma soluble, presentan las propiedades de la teofilina asociadas a las de las moléculas sulfuradas. Estos pueden ser utilizados ventajosamente para el tratamiento de las afecciones respiratorias y presentan una toxicidad muy débil; administrados por vía intravenosa a las ratas, en dosis de 500 mg/kg, no producen ningún trastorno.

10

La actividad de los productos según la invención ha sido ensayada por los métodos siguientes:

15

1) Acción sobre el aparato respiratorio

a) Estudio de los efectos broncodilatadores por el método de Konzett

b) Acción analéptica respiratoria sobre un animal cuya respiración está deprimida por la morfina o los barbitúricos. Se han efectuado mediciones de  $P O_2$  y de  $P CO_2$ .

20

c) Efecto fluidificante de las mucosidades bronquiales en las ratas sometidas a una inhalación de  $SO_2$ .

2) Acción sobre el aparato cardiovascular.

25

a) Efecto sobre la presión arterial

b) Efecto sobre el ritmo cardíaco E.C.G.

3) Acción sobre la diuresis.

Los resultados obtenidos permiten poner en evidencia la acción sobre el aparato respiratorio. Los productos según la invención presentan:

a) Una actividad broncodilatadora muy clara, si bien ligeramente inferior a la de la teofilina. En el cobaya se oponen al broncoespasmo histamínico.

b) Sobre un animal con respiración deprimida, bien sea por la morfina, bien sea por los barbitúricos, las sustancias estudiadas producen un aumento de la frecuencia y de la amplitud de los movimientos respiratorios. Se observa una mejora de la  $P O_2$  de la sangre arterial.

c) En las ratas expuestas al  $SO_2$ , los diversos productos según la invención, administrados por vía oral, producen la reducción del número de obstrucciones mucopurulentas, con una fuerte limpieza de los bronquios y de los alveolos. Poseen, por lo tanto, un poder lítico claro sobre la retención mucosa. Además, al impedir una nueva obstrucción y al mejorar las lesiones broncopulmonares asociadas, estas sustancias parecen jugar un papel trófico directo sobre la célula epitelial, uno de cuyos aspectos es la normalización de la función secretora

de mucosidad.

Además, la acción sobre el aparato cardiovascular se traduce por un descenso de la presión arterial en función de la dosis, sin que se haya observado ninguna modificación del ritmo cardíaco, ni ninguna modificación significativa del electrocardiograma.

La acción sobre la diuresis, estudiada sobre ratas con sobrecarga hídrica, no es notable.

Los productos según la invención pueden ser utilizados, bien sea solos, o bien sea asociados a otros principios activos, en presencia de todos los excipientes compatibles, y pueden ser presentados bajo todas las formas farmacéuticas usuales, tales como comprimidos eventualmente transformados en grageas, ampollas bebibles, jarabes, nebulizaciones y supositorios, para el tratamiento de las afecciones bronquiales y del aparato respiratorio.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 10 de Septiembre de 1974, bajo el Número 74 30 693, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

## - REIVINDICACIONES -

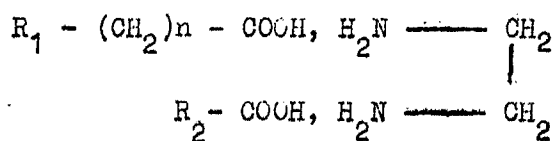
10

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 siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos solubles que contienen azufre que presentan la estructura de sales dobles correspondientes a la fórmula:

20



25

en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno próximo a la molécula de teofilina,  $n$  debe estar comprendido entre 1 y 4, y  $R_2 - COOH$  un aminoácido que contiene azufre, caracterizado porque se hace reaccionar ácido teofilin-carbo-

xílico de la fórmula  $R_1 (CH_2)_3 - COOH$  y un aminoácido que contiene azufre de fórmula  $R_2 - COOH$  con etilendiamina, en proporciones moleculares, en presencia de un disolvente apropiado.

5

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se emplea el ácido teofilin-acético, la etilendiamina y la cisteína.

10

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se emplea el ácido teofilin-acético, la etilendiamina y la metionina.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se emplea el ácido teofilin-acético, etilendiamina y N-acetil-cisteína.

15

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se emplea el ácido teofilin-acético, la etilendiamina y el ácido acetil-tiazolidin-carboxílico.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se emplea el ácido teofilin-acético, la etilendiamina y la N-acetil-metionina.

20

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se emplea el ácido teofilin-acético, la etilendiamina y la S-carboximetil-cisteína.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se emplea el ácido-8-cloro-teofilin-acético.

25

9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,

en el que se emplea el ácido- $\delta$ -bromo-teofilin-acético.

10<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos solubles que contienen azufre.

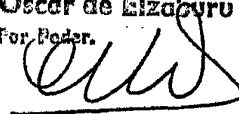
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 31 MAYO 1975

P.A.

Oscar de Elzaburu  
For. Poder.



23.5.75/RTA.-