

1er. CERTIFICADO DE ADICION

Case 1098/Div.

253637



Memoria Descriptiva 253637

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal
nº 253.594, presentada en 20 de noviembre de 1959, por
"Perfeccionamientos para la obtención de compuestos orgánicos".

=====

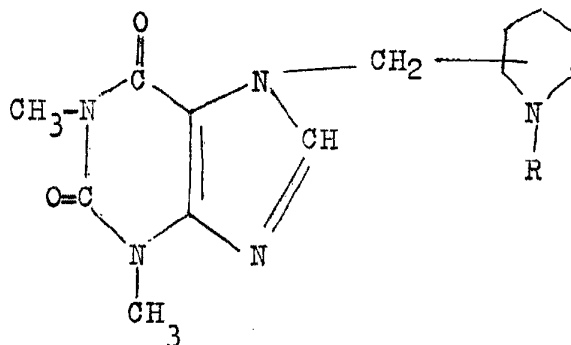
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

=====

Este invento se refiere a derivados de teofilina,
compuestos nuevos, y a un procedimiento para su prepara-
ción.

Este invento proporciona derivados de teofilina
5. de la fórmula general I,

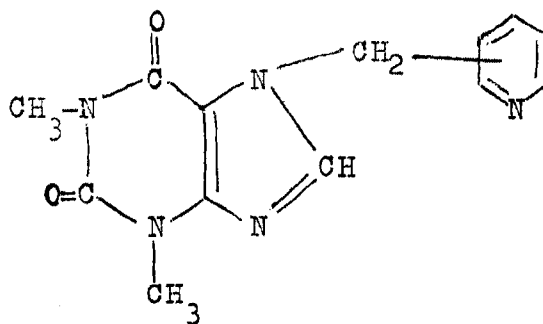
253637



I

en la que R es hidrógeno o el grupo metilo, y sus sales y compuestos cuaternarios.

5. Este invento proporciona, además, un procedimiento para la obtención de los anteriores compuestos I, caracterizado por hidrogenarse catalíticamente un compuesto de la fórmula general II,



II

que puede prepararse como se describe en la memoria de la solicitud de la patente española nº 253.594 (Caso 1098), o un derivado cuaternario del mismo.

5. Cuando se desea obtener un compuesto cuaternario correspondiente de un compuesto I no cuaternizado, se trata éste con un éster alquílico o hidroxialquílico



253637

de un ácido inorgánico, para dar dicho compuesto cuaternario, o cuando se desea producir la sal correspondiente, dicho compuesto I se trata con un ácido orgánico o inorgánico, de modo conocido "per se" (la denominación

5. "conocido " tal como aquí se usa, designa un método actualmente empleado o descrito en la literatura sobre este asunto) para dar la sal mencionada.

De acuerdo con este invento, aquellos de los compuestos anteriores en los que R es metilo, pueden producirse haciendo reaccionar la teofilina con un haluro de N-metil-pipecolilo.

10.

Este invento comprende también el procedimiento en el que la teofilina se hace reaccionar con un haluro de N-metil-pipecolilo a una temperatura elevada, y el producto resultante se hace reaccionar con un haluro metílico, por ejemplo bromuro de metilo, dando así un compuesto cuaternario.

15.

A la temperatura ambiente, la mayoría de los derivados de teofilina, sus sales y compuestos cuaternarios, son sustancias sólidas, cristalinas; tienen buena solubilidad en agua, y ejercen una acción de aceleración del pulso cardíaco y un efecto dilatador de los vasos sanguíneos. Por ejemplo "in vitro", el cloruro de β -pipecolil-teofilina tiene una acción

20.

antihistamínica aproximadamente seis veces más enérgica que la teofilina, mientras que su efecto inhibitor de la acetilcolina es, aproximadamente, 50 veces más pronunciado. Además, las sustancias específicas I y sus derivados indicados en los ejemplos que figuran

25.

a continuación, tienen un efecto inhibitor de la

30.

253637



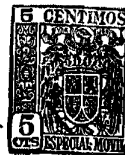
- histamina y de la acetilcolina hasta ahora desconocido en los derivados de teofilina; la toxicidad comprobada con ratones, como animales de ensayo, de dichas sustancias I y de sus derivados, es aproximadamente la de la teofilina. En vista de estas propiedades, los compuestos I y sus sales y compuestos cuaternarios, son útiles como sustancias medicinales; ellos o sus sales o compuestos cuaternarios, pueden utilizarse, en vista de su solubilidad en agua, como soluciones inyectables, por ejemplo.
- 5.
10. La mayoría de los demás compuestos de teofilina, o sea, los conocidos con anterioridad, o son insolubles en agua o, si son solubles en ella, no presentan la eficiencia de la teofilina.

- Los compuestos de la fórmula I, pueden usarse especialmente en el caso de insuficiencia cardíaca, angina de pecho y asma bronquial.
- 15.

- En los ejemplos siguientes, que aclaran la aplicación práctica de este invento, sin tratar de limitarlo en modo alguno, las temperaturas se indican en grados centígrados.
- 20.

EJEMPLO 1. Cloruro de 7- β -pípecolil-teofilina

- En 100 cc. de agua destilada se disuelven 6,15 g. de cloruro de 7- β -pícolil-teofilina, y se hidrogenan en presencia de 0,3 g. de óxido de platino, a la presión de 6 atmósferas y a 55-60°. La cantidad de oxígeno que se calcula para realizar la hidrogenación, es completa al cabo de 1 1/4 horas. El catalizador se separa por filtración, y la solución acuosa y clara se evapora a presión reducida, a 60°, hasta la sequedad. El residuo restante se seca durante 3 horas
- 25.
- 30.



258687

en vacío elevado a la temperatura ambiente, y luego se recristaliza dos veces en etanol al 95%.

5. El cloruro puro de 7- β -pípecolil-teofilina cristaliza en forma de agujas finas y funde a 228-230^o formando espuma. Punto de aglutinación, 173^o aproximadamente. La base libre, puede obtenerse de modo conocido.

EJEMPLO 2. Cloruro de 7-(N-metil- β -pípecolil)-teofilina

10. En 50 c.c. de agua destilada se disuelven 6,14 g. de iodometilato de 7- β -pícolil-teofilina, que se hidrogenan en presencia de 0,1 g. de óxido de platino a 6 atmósferas y a 55-60^o. La cantidad calculada de hidrógeno se absorbe durante 1 1/2 horas. El catalizador se separa por filtración, y el filtrado
15. claro se evapora a sequedad, a presión reducida a 70^o. El residuo cristalino se disuelve a continuación en 25 centímetros cúbicos de agua y la solución se mezcla con un exceso de solución de hidróxido sódico al 40%, mientras se enfría con hielo. La mezcla de reacción a
20. la temperatura del hielo, se extrae a continuación cuatro veces con cloroformo, y una vez con benceno; los extractos unidos se secan en sulfato sódico y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida, a 60^o.
25. Con objeto de obtener el cloruro de la base bruta resultante, el material últimamente citado se disuelve en 100 c.c. de metanol; se separa por filtración una pequeña cantidad de material insoluble, y el filtrado se mezcla con ácido clorhídrico gaseoso
30. mientras se enfría con hielo, hasta que resulta una



253637

reacción ácida con el indicador Congo. La solución metanólica acidificada, se evapora a sequedad a presión reducida, a 60°, y el residuo se recristaliza tres veces en etanol al 95% aproximadamente.

5. El cloruro puro de 7-(N-metil- β -pipecolil)-teofilina cristaliza con 1,5 mol de agua de cristalización y funde a 227-231° con descomposición.

EJEMPLO 3. Iodometilato de 7-(N-metil- β -pipecolil)-teofilina

10. Una solución de 4 g. de 7-(N-metil- β -pipecolil)-teofilina, en forma de la base bruta (ver ejemplo 2, primer párrafo) en 95 c.c. de benceno absoluto, se mezcla, mientras se enfría con hielo con una cantidad constituida por 5,86 g. de ioduro de metilo (=3 veces la proporción calculada). Luego la mezcla de reacción se calienta durante 5 horas a 40° y el material se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente. El iodometilato bruto precipitado, se filtra y se recristaliza una vez en metanol y un poco de agua, y luego una vez en etanol al 95%.
- 15.
- 20.

El iodometilato puro de 7-(N-metil- β -pipecolil)-teofilina funde a 277-279° (descomposición).

EJEMPLO 4. Iodometilato de 7- \sqrt N-(β '-hidroxietil)- β -pipecolil7-teofilina

25. 26,1 g. de 7- \sqrt N-(β '-hidroxietocloruro)- β -pipecolil7-teofilina (ver ejemplo 2 de la solicitud de patente No. 253594, Caso 1098) se disuelven en 200 c.c. de agua destilada y se hidrogenan en presencia de 0,9 g. de óxido de platino, a 6 atmósferas y a 55-60°. La cantidad calculada de hidrógeno, se absorbe después de 1 1/2 horas.
- 30.

253637



- El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida y a 70°, hasta aproximadamente su volumen mitad. La solución concentrada se satura luego con carbonato potásico sólido, mientras se enfría con hielo, y a continuación se hace intensamente alcalino con 50 c.c. de solución de hidróxido sódico al 40%. La extracción se realiza luego con 6 porciones de cloruro de metileno; los extractos unidos se secan en sulfato sódico, y la solución se evapora a sequedad a presión reducida, a 45°. Se disuelven en 100 c.c. de benceno absoluto 6,42 g. de la 7- γ -N-(β '-hidroxietil)- β -pipecolil- γ -teofilina bruta obtenida como antes se indica y esta solución se mezcla de una vez con 8,52 g. de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se calienta luego a 40° durante 21 horas mientras se agita intensamente y el precipitado altamente higroscópico se separa por filtración. Por recristalización repetida del producto bruto en metanol/éter, se obtiene yodometilato puro de 7- γ -N-(β '-hidroxietil)- β -pipecolil- γ -teofilina.

Punto de fusión 226-229° (descomposición).

Aglutinación a 158-160°.

EJEMPLO 5. Cloruro de 7- γ -pipecolil-teofilina

- En 150 c.c. de agua destilada se disuelven 15 g. de cloruro de 7- γ -picolil-teofilina y se hidrogena en presencia de 0,7 g. de óxido de platino, a 6 atmósferas y a 55-60°. La cantidad calculada de hidrógeno se absorbe en 2 horas. La separación del catalizador por filtración se lleva a cabo y la solución acuosa clara se evapora a una presión reducida



253637

y a 60°, hasta la sequedad. El residuo restante se seca durante 3 horas en un vacío elevado a la temperatura ambiente y luego se recristaliza dos veces en etanol al 95%. El cloruro puro de 7- γ -pipecolil-teofilina, cristaliza en forma de agujas incoloras con un punto de fusión de 279-283° (descomposición).

5.

EJEMPLO 6. Cloruro de 7-(N-metil- γ -pipecolil)-teofilina

En 175 c.c. de agua destilada se disuelven
10. 34,1 g. de iodometilato de 7- γ -picolil-teofilina, y se hidrogenan en presencia de 0,7 g. de óxido de platino a 5 atmósferas y a 55-60°. La cantidad calculada del hidrógeno, se absorbe en 1 1/2 horas. El catalizador se separa por filtración, y el filtrado claro
15. se evapora a sequedad a una presión reducida y a 70°. El residuo cristalino se disuelve en 125 c.c. de agua, y la solución se satura con carbonato potásico sólido, mientras se enfría con hielo, y se agrega una solución de hidróxido sódico al 40%, hasta que el material es
20. enérgicamente alcalino. La mezcla de reacción se extrae varias veces con cloruro de metileno, los extractos unidos se secan en sulfato sódico y el disolvente se separa por destilación a presión reducida a 45°.

Para obtener el cloruro, la base bruta se
25. disuelve en metanol, se separa por filtración una pequeña cantidad de material insoluble y al filtrado se le añade cloruro de hidrógeno gaseoso hasta que acuse una reacción ácida con indicador Congo. La solución metanólica ácida se evapora a sequedad a presión
30. reducida a 60°, y el residuo se recristaliza tres veces

253637



en etanol absoluto. El cloruro puro de 7-(N-metil- γ -
pipecolil)-teofilina es higroscópico y funde a 282-284°
(descomposición, coloración roja).

EJEMPLO 7. Iodometilato de 7-[N-(β '-hidroxietil)-
 γ -pipecolil]7-teofilina

5.

En 150 c.c. de agua destilada se disuelven
26,5 g. de 7-[N-(β '-hidroxietocloruro)- γ -picolil]7-
teofilina (ver ejemplo 5 de la solicitud de patente
No. 253594, Caso 1098) y se hidrogena en presencia de
10. 0,6 g. de óxido de platino a 6 atmósferas y 55-60°. La
cantidad calculada de hidrógeno se absorbe en 1 1/2 horas.

El catalizador se separa por filtración, y el filtrado
se concentra a presión reducida, a 70°, hasta aproxi-
madamente la mitad de su volumen. La solución concen-
15. trada se satura a continuación con carbonato potásico
sólido, mientras se enfría con hielo, y luego se hace
intensamente alcalino añadiendo solución de hidróxido
sódico al 40%. La extracción con cloruro de metileno
se repite varias veces; los extractos unidos se secan

20.

en sulfato sódico y el disolvente se separa por desti-
lación a presión reducida y 45°. En 100 c.c. de cloruro
de metileno se disuelve 3,4 g. del producto bruto
anterior 7-[N-(β '-hidroxietil)- γ -pipecolil]7-teofilina
y se mezcla de una vez con 4,51 g. de ioduro de metilo.

25.

Luego la mezcla de reacción se calienta en un baño de
aceite a 40°, mientras se agita intensamente durante 17
horas y a continuación se separa por filtración el
precipitado enérgicamente higroscópico. Por cristali-
zación repetida del producto bruto en metanol, se

30.

obtiene iodometilato puro de 7-[N-(β '-hidroxietil)- γ -

253637



pipecolil-7-teofilina. Punto de fusión 227-230° (con espuma).

EJEMPLO 8. Cloruro de 7- α -pipecolil-teofilina

5. Se suspenden en 50 c.c. de agua y 10 g. de 7- α -picolil-teofilina y se añade la cantidad calculada de ácido clorhídrico 1N. A continuación se realiza la hidrogenación en presencia de 0,05 g. de óxido de platino, a 80° y 4-6 atmósferas. Después de una hora, se han absorbido 2,78 litros de hidrógeno, y la hidrogenación
10. termina. Se separa por filtración el catalizador, y la solución se evapora a sequedad a 50°. El residuo restante se recristaliza en etanol y éter al 70%. El cloruro puro de 7- α -pipecolil-teofilina funde a 310°. La base libre se obtiene de modo conocido.

15. EJEMPLO 9. Bromometilato de 7-(N-metil-2-pipecolil)-teofilina

20. Se calientan a 185° durante 15 horas, 3,6 g. de teofilina (que contenga 1 mol de agua de cristalización) y 4 g. de cloruro del cloruro de N-metil-2-pipecolil por cuyo medio la mezcla funde con enérgico desprendimiento de ácido clorhídrico gaseoso.

25. Después de enfriar a la temperatura ambiente, el contenido del frasco se recoge en agua y se extrae una vez con cloroformo. La capa acuosa se hace enérgicamente alcalina con NaOH concentrada y se extrae con cloroformo. El residuo del extracto resultante se recoge en metanol y se calienta con un exceso de bromuro de metilo, durante 18 horas en un tubo resistente, a 50°. El producto se cristaliza en la mezcla
30. de reacción enfriada. Por recristalización repetida

213637



del producto bruto en metanol/éter se obtiene bromoetilato puro de 7-(N-metil-2-pipecolil)-teofilina en forma de prismas incoloras altamente higroscópicos de punto de fusión 282º.

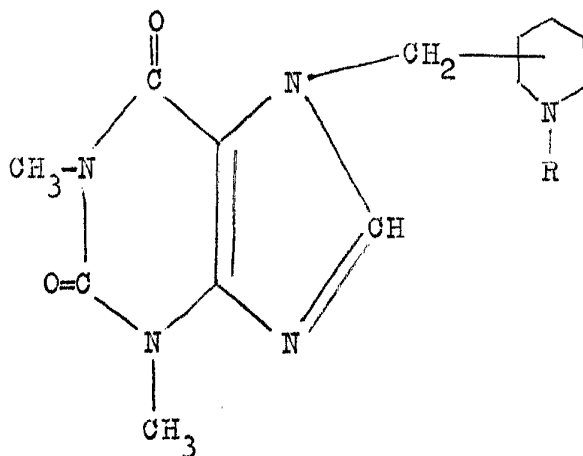
5.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 21 de noviembre de 1958, bajo el nº 66.435, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita 1er. Certificado de Adición en España por: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 253.594, presentada en 20 de noviembre de 1959, por: "Perfeccionamientos para la obtención de compuestos orgánicos"; caracterizándose dichas mejoras por lo siguiente:

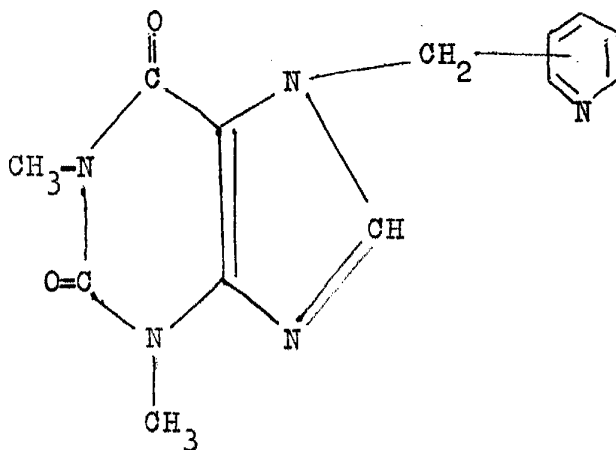
- 1º.- Mejoras introducidas en los perfeccionamientos para la obtención de compuestos orgánicos, objeto de la patente principal, en especial derivados de teofilina, caracterizadas porque éstos tienen la fórmula general

253637



I

en la que R es hidrógeno o el grupo metilo,
y porque se hidrogena catalíticamente un compuesto de
la fórmula general, o un derivado cuaternario del mismo,



II

5. 2º.- Mejoras, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizadas porque R es metilo y por hacerse reaccionar la teofilina con un haluro de N-metil-pipecolilo.

253637



5. 3ª.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por una modificación de lo especificado en la reivindicación 1ª, y por hacerse reaccionar la teofilina con un haluro de N-metil-pipecolilo a una temperatura elevada, y porque el producto resultante se hace reaccionar con un haluro de metilo para obtener un compuesto cuaternario.

10. 4ª.- Mejoras, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizadas por permitir la obtención de compuestos de la fórmula estructural I especificada en la reivindicación 1ª, siempre que se produzcan por el procedimiento especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

15. 5ª.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por permitir la obtención de compuestos que tengan la fórmula estructural I especificada en la reivindicación 1ª.

20. 6ª.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por permitir la obtención de 7- β -pipecolil-teofilina y de su cloruro.

7ª.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por permitir la obtención de 7-(N-metil- β -pipecolil)-teofilina y de su cloruro.

25. 8ª.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por permitir la obtención de iodometilato de 7-(N-metil- β -pipecolil)-teofilina.

30. 9ª.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por permitir la obtención de 7-[N-(β '-hidroxietil)- β -pipecolil]7-teofilina y su iodometilato.

253637



- 10^a.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por permitir la obtención de 7- γ -pipecolil-teofilina y de su cloruro.
5. 11^a.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por permitir la obtención de 7-(N-metil- γ -pipecolil)-teofilina y de su cloruro.
10. 12^a.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por permitir la obtención de 7- β -N-(β '-hidroxiethyl)- γ -pipecolil-7-teofilina y de su iodometilato.
- 13^a.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por permitir la obtención de 7- α -pipecolil-teofilina y de su cloruro.
15. 14^a.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por permitir la obtención de 7-(N-metil-2-pipecolil)-teofilina y de su bromometilato.
20. 15^a.- Mejoras en el objeto de la patente principal, caracterizadas por permitir la obtención de las sales y compuestos cuaternarios de las sustancias especificadas en las reivindicaciones 4^a y 5^a.
25. 16^a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n^o 253.594, presentada en 20 de noviembre de 1959, por "Perfeccionamientos para la obtención de compuestos orgánicos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 NOV 1963

SANDOZ, A.G.