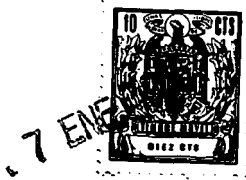


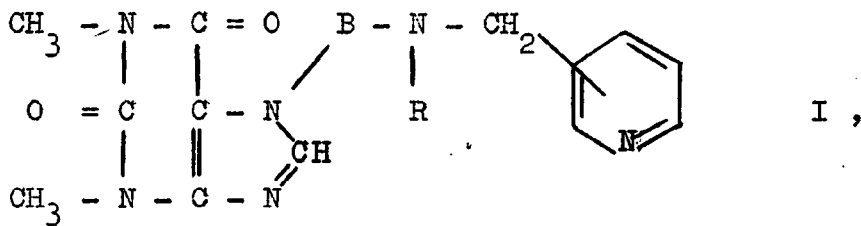
321534



MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 EPROVA AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionalidad
 suiza, domiciliada en LATERNENACKER,
 SCHAFFHAUSEN, (Suiza); por: " PROCEDIMIENTO
 PARA LA FABRICACION DE NUEVAS 7-(PICOLILAMI
 NO-ALQUIL-TEOFILINAS".

=β=β=β=β=β=β=β=β=β=β=β=β=β
 " " " " " " " " " " " " " "

El presente invento tiene por objeto el procedimiento
 de fabricación de las nuevas 7-(picolilamino-alkil)-teofilinas
 de la fórmula general (I)



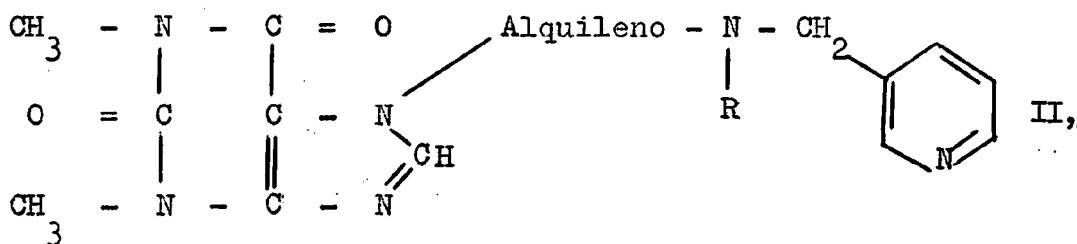
321531



en la que B significa un radical alquileo por lo menos con dos átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo hidroxilo, y R aparece de preferencia en lugar de un átomo de hidrógeno o en lugar de un grupo de alquilo inferior con 1 hasta unos 3 átomos de carbono, así como de sus sales de adición de ácido, en particular sus nicotinos.

Los compuestos preferentes son los derivados de 3'-picolilamina. Entre ellos, los que tienen efectos más favorables son los compuestos de la fórmula (II)

10.



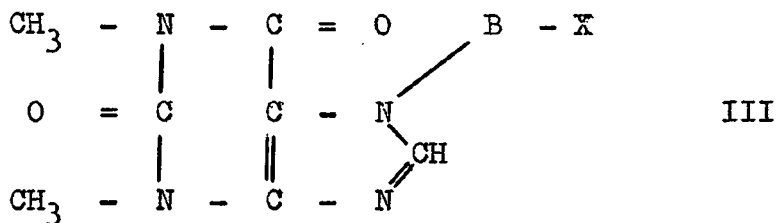
en la que alquileo significa un radical de alquileo inferior con 2 hasta unos 4 átomos de carbono.

15.

Compuestos particularmente preferentes son la 7-β-(3'-picolilamino)-etil-teofilina y su nicotinato.

El procedimiento para la fabricación de este compuesto consiste en que a un derivado reactivo de la teofilina de la fórmula general (III)

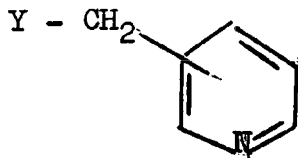
20.



X



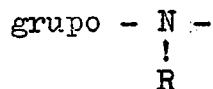
se le hace reaccionar con un derivado reactivo de picolil de la fórmula (IV)



IV

en la que X e Y son restos reactivos que forman el

5.



o sea que X representa un grupo reactivo reaccionable con aminas, tal como un grupo reactivo de éster, e Y un grupo amino primario o secundario, o bien X significa un grupo amino primario o secundario, e Y un grupo reactivo reaccionable con aminas, tal como un grupo reactivo de éster.

10.

Por consiguiente, puede hacerse reaccionar con una picolilamina a un derivado 7-alquilo o 7-hidroxialquilo de la teofilina, que tenga en el recto alquilo una función reactiva de éster y obtener de esta manera un compuesto de la fórmula I.

15.

Sin embargo se obtiene el mismo resultado también mediante la reacción de una 7-(aminoalquil)-teofilina o de una 7-(amino-hidroxialquil)-teofilina con un éster de picolil reactivo.

Como grupos éster reactivos interesan de preferencia para el procedimiento las funciones de éster de ácidos inorgánicos,

20.

tales como los hidrácidos halogenados sobre todo ácido clorhí-

X



Las reacciones se llevan a cabo normalmente en disolventes.

Los nuevos derivados de picolilamina sugeridos por el invento son bases de buena solubilidad en agua, las cuales se asocian con ácidos orgánicos o inorgánicos formando sales

5. que tienen asimismo buena solubilidad en agua, Se pueden preparar soluciones de sal que dan reacción neutral. Como ácidos para la formación de sales interesan por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acético, ácido sulfamido-benzoico,
10. ácido canfo-10-sulfónico, ácido nicotínico, etc.

El ácido preferido para la formación de las sales de adición de ácido, es el nicotínico.

- El componente de ácido formador de la sal puede influir en el efecto fisiológico del producto. Mediante una adecuada elección del ácido, se tiene por tanto la posibilidad de adaptar el efecto del producto a la aplicación prevista.
- 15.

- Los nicotinas, por ejemplo, presentan una acción vasodilatadora intensificada que se inicia rápidamente. Los sulfamido-benzoatos aumentan el efecto diurético, mientras que los canfo-10-sulfonatos intensifican el efecto vascular y circulatorio de la base en cuestión.
- 20.

- Los nuevos derivados de picolilamina sugeridos por el invento, en particular los derivados de 3'-picolilamina de la fórmula II, se distinguen por su efecto estimulador hiperémico extraordinariamente intenso.
- 25.

Este efecto no se limita a los vasos periféricos, como sucede con la mayoría de los preparados alcohólicos de piridina o de ácido nicotínico, sino que extiende más bien y muy particular-

X



mente al sistema vascular principal. Esto tiene por consecuencia un marcado aumento de la hiperemia orgánica, principalmente de la hiperemia muscular y cerebral, y da lugar a un apoyo de la circulación.

5. Los efectos vasodilatadores y cardioestimulantes de estos compuestos pueden verse perfectamente en los vasos coronarios, donde se consigue un aumento de la hiperemia superior al 100%.

También es considerable la actividad diurética de los preparados, la cual contribuye asimismo a reforzar la circulación.

10. La tolerancia muy buena de los preparados da por resultado índices terapéuticamente favorables.

Por consiguiente estos preparados son apropiados como terapéuticos.

15. En el cuadro siguiente se muestran algunas propiedades típicas de estos compuestos, en comparación con las de los compuestos ya conocidos empleados análogamente.

Aclaraciones al cuadro de la página 7:

Toxicidad: Fué determinada en ratones blancos

20. Actividad diurética: El valor para la "diuresis" es la diferencia de integración de las curvas de secreción de orina de 3 ratas tratadas per os y otras 3 sin tratamiento, habiendo valorado las cantidades de orina eliminadas en el transcurso de 7 horas.

25. Actividad dilatadora coronaria: Fué determinada en el corazón aislado del conejo por el método de Langendorff, Se han señalado los valores máximos asequibles sin síntomas de toxicidad cardíaca.



De acuerdo con sus propiedades características farmacodinámicas, los compuestos del presente invento deben emplearse de preferencia como medicamentos. Solos o en combinación con otras medicinas, están particularmente indicados para el tratamiento de trastornos hiperémicos de los músculos, del corazón, del cerebro, del hígado, de los riñones y otros órganos, así como para intensificar el riego sanguíneo de la piel y de los vasos periféricos respectivamente.

10. Las indicaciones se extienden, por consiguiente, desde los trastornos de aprovisionamiento por los vasos coronarios y cerebrales, la apoplejía de alteraciones periféricas circulatorias tales como Claudicatio intermittens, trombosis y embolias inminentes o existentes, la varicosis, la insuficiencia cardíaca y coronaria, Angina pectoris, Asthma cardiale, infarto cardíaco, descompensación cardíaca, la estabilización circulatoria postoperativa, hasta el tratamiento de defectos psíquicos debidos a insuficiente riego sanguíneo cerebral, la hipercolesterinemia así como los niveles lipídeos alterados.

EJEMPLO 1

=====

20. 7- β -(3'-picolilamino)-etil-teofilina

77,5 g de 7-(β -bromoetil)-teofilina (Chemical abstracts 50 12071 f) y 57,8 g de 3-picolil-amina se hierven en 750 cc de toluol durante 16 horas bajo intensa remoción simultánea en el refrigerador de reflujo.

25. El bromhidrato de 3-picolilamina se separa y se filtra. El filtrado se evapora al vacío aproximadamente hasta una tercera parte de su volumen original, se mezcla luego con unos 300 a 400 cc

321531



de di-isopropileter y se le inocula con una traza del producto cristalizado puro de un preparado anterior.

5. La 7- β -(3'-picolil-amino)-etil-teofilina formada se separa por cristalización. Después de reposar varias horas se filtra a la trompa, se lava con un poco de di-isopropileter y se seca. El rendimiento en producto bruto es de 69,3 g, que equivalen aproximadamente al 82 % del teórico.

10. El producto obtenido de esta manera que funde a 103-106°C puede ser purificado por recristalización a partir de isopropilacetato o etilacetato, con lo que el punto de fusión sube hasta 111-112°C.

Microanálisis: calculado para C₁₅H₁₈N₆O₂ (314,34)
calculado: C 57,31 %; H 5,77 %; N 26,74 %
hallado: C 57,55 %; H 5,99 %; N 26,74 %

15. La 7- β - (3'-picolilamino)-etil-teofilina se disuelve muy facilmente en agua. La solución acuosa da reacción alcalina (pH 8-9). Esta solución se puede neutralizar por adición de un equivalente de un ácido inorgánico u orgánico.

20. La 7- β -(3'-picolilamino)-etil-teofilina deja reconocer ya, como base, típicos efectos periféricos vasodilatadores.

Toxicidad (DL₅₀) determinada en ratones blancos:
oral 1800 mg/kg; intravenosa 402 mg/kg

EJEMPLO 2
=====

7- β - (3'picolilamino)-etil-teofilina-nicotinato

25. 39,3 g de 7- β -(3'-picolilamino)-etil-teofilina se disuelven por cocción en 300 cc de isopropanol. Luego se añaden 15,4g



de ácido nicotínico, el cual se disuelve, y después de poco tiempo se separa por cristalización el nicotinato formado. Se le filtra a la trompa y se seca.

5. El rendimiento es de 52,3 g equivalentes al 95,5 % del teórico.

El punto de fusión oscila entre 159 y 160°C. Apenas varía el mismo por recristalización a partir de etanol.

Microanálisis: calculado para $C_{21}H_{23}N_7O_4$ (437,45)

calculado: C 57,65 %; H 5,3 %; N 22,42 %

10. hallado : C 57,39 %; H 5,02%; N 22,45 %

Esta sal se disuelve con mucha facilidad en agua. Con ella se pueden preparar soluciones acuosas hasta el 40 %. Este preparado es apropiado tanto para la administración oral como también para la parenteral, en particular intravenosa. Está asimismo indicado para la infusión continua a gotas, por ejemplo para la estabilización postoperatoria de la circulación o en trombosis y embolias. El preparado presta excelentes servicios cuantas veces sea preciso aumentar el riego sanguíneo de vasos y órganos.

15. Toxicidad en ratones blancos (DL_{50}):
20. oral 2530 mg/kg; intravenosa 595 mg/kg

Una dosis diarias de 500 mg/kg por vía oral durante 4 semanas fueron soportadas por ratas sin alterar la velocidad de crecimiento (aumento de peso), la motilidad ni el aspecto morfológico de la sangre.

25. En la autopsia de los animales muertos al cabo de 4 semanas no se observó ningún diagnóstico patológico de los órganos; el peso del hígado y riñones era igual que el de los animales de control.



EJEMPLO 3

7- β -(N-3'-picolil-N-metil-amino)-etil]-teofilina

25,8 g de 7-(β -bromoetil)-teofilina y 22 g de 3-N-picolil-N-metil-amina se hierven en el refrigerador de reflujo en unos 600 cc de toluol durante 3 a 4 horas bajo remoción simultánea.

Después del enfriamiento se filtra a la trompa la suspensión parda. El residuo de este filtraje consiste principalmente en bromhidrato de 3-picolil-metil-amina.

El filtrado se evapora a sequedad al vacío. El residuo de la evaporación es recrystalizado a partir de acetato de etilo, quedando una parte insoluble.

A partir del acetato de etilo, en el enfriamiento se separa el producto por cristalización. Se le filtra a la trompa y se seca. El rendimiento asciende a 24,5 g que equivalen al 83 % del teórico. El punto de fusión oscila entre 134 y 137°C.

Después de una nueva recrystalización a partir de acetato de etilo o de acetato de isopropilo, la 7- β -(N-3'-picolil-N-metil-amino)-etil]-teofilina funde a 136 - 137°C.

Microanálisis: calculado para $C_{16}H_{20}N_6O_2$ (328,37)

calculado: C 58,52 %; H 6,14 %; N 25,60 %

hallado: C 58,53 %; H 5,53 %; N 25,92 %

Este compuesto es muy soluble en agua. Las soluciones acuosas dan reacción alcalina. Por neutralización con un ácido se las puede traspasar a las soluciones de su sal de adición de ácido.

321531



EJEMPLO 4

7- γ -(3'-picolilamino)- β -hidroxi-propil]-teofilina

5. 50,9 g de 7-(γ -cloro- β -hidroxi-propil)-teofilina (patente alemana núm. 224.159) y 402 g de 3-picolilamina se hierven en 600 cc de toluol bajo buena remoción simultánea durante unas 20 horas en el refrigerador de reflujo. El clorhidrato de 3-picolilamina que se precipita en forma oleosa es separado por decantación. La solución reaccionante clara es evaporada a sequedad al vacío. El residuo - 52 g - tiene asimismo carácter oleoso. Se le disuelve en acetato de etilo y se le inoculara con una traza de producto de un preparado anterior. Se produce pronto una cristalización masiva. Después de filtrar a la trompa y de secar, se obtienen 49 g de 7- γ -(3'-picolilamino)- β -hidroxi-propil]-teofilina en bruto del punto de fusión de 99 a 104° C. La preparación de un producto puro se efectúa por recristalización a partir de acetato de etilo, acetato de metilo o acetato de isopropilo, después de lo cual sube el punto de fusión hasta 110 y 112°C.

15. Microanálisis: calculado para $C_{16}H_{20}N_6O_3$ (344,37)

calculado: C 55,80 %; H 5,85 %; N 24,41 %

20. hallado: C 56,07 %; H 6,10 %; N 24,51 %.

La 7- γ -(3'picolilamino)- β -hidroxi-propil]-teofilina es soluble en agua.

El efecto hiperemizante periférico de esta sustancia fué observado ya en su preparación.

321531



Toxicidad determinada en ratones blancos: DL₅₀ (peroral)
= 5000 mg/kg.

5. Los compuestos antes citados producen, tanto después de la administración oral como parenteral, un aumento del riego sanguíneo de los vasos centrales y periféricos; además tienen efecto diurético. En consecuencia en enfermedades, y para prevenir las mismas, debidas a deficiente hiperemía y a la angioestenosis, se puede hacer uso de estos preparados.

10. Los preparados pueden administrarse por vía oral, juntamente con una vehículo farmacéutico y, en caso dado, en combinación con otros medicamentos en forma de tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, jarabes, etc.

15. Merced a la buena solubilidad de estos compuestos y a sus sales de adición de ácido pueden administrarse los mismos, por ejemplo para favorecer la aparición de un efecto rápido, también por conducto parenteral, sobre todo en forma de soluciones inyectables para aplicación intravenosa, o en forma de supositorios.

20. Los ejemplos siguientes dan una idea de la composición de algunas formas terapéuticas de administración, sin pretender una limitación a estas composiciones determinadas.

Ejemplos de conformación:

A) Tabletas.

Composición de una tableta:

- | | | | |
|-----|----|---------------------------------------------------------|--------|
| 25. | 1) | 7- β -(3'-picolilamino)-etil-teofilina nicotinato | 100 mg |
| | | nicotinato | 100 mg |
| | 2) | Lactosa | 30 mg |
| | 3) | Almidon | 59 mg |
| | 4) | Polivinilpirrolidona | 5 mg |
| | 5) | Talco | 5 mg |
| | 6) | Estearato de magnesio | 2 mg |



1), 2) y aproximadamente la mitad de 3) se mezclan y luego se granulan con una solución de 4). Se seca el granulado y a continuación se añade el resto de almidón, el talco y el estearato de magnesio, se mezcla bien la masa y se comprime en forma de tabletas.

5.

B) Grageas:

El núcleo está compuesto lo mismo que una tableta. La envoltura calculada por dosis unitaria, tiene por ejemplo la siguiente composición:

- | | | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 10. | 1) Goma laca | 3 mg |
| | 2) Mezcla de carbonato cálcico, talco, azúcar y ácido silícico finísimo (aerosil) | 3 mg |
| | 3) Goma arábica | 1 mg |
| 15. | 4) Talco | 40 mg |
| | 5) Harina | 5 mg |
| | 6) Azúcar | 100 mg |
| | 7) Carbonato de magnesio | 10 mg |

En la grageadora se recubren los núcleos de las grageas como de costumbre con 3 capas de una solución de goma laca, y con talco. Luego sigue una capa de jarabe de azúcar y de la mezcla 2), dos capas con goma laca y talco, una capa de jarabe de azúcar y goma arábica, capas de jarabe de azúcar, carbonato magnésico, talco y harina, y otra vez talco. El último recubrimiento consiste en jarabe simple.

25.

X



C) Supositorios

Una dosis unitaria tiene por ejemplo la siguiente composición:

5.

1) 250 mg de 7- β -(3'-picolilamino)-etil-7-teofilina nicotinato.

2) 2000 mg de masa básica de supositorios, por ejemplo de óxidos sintéticos de polietileno.

3) 1 mg de monooleato de polioxietilensorbita.

10.

2) y 3) se funden, 1) se añade en porciones bajo remoción simultánea, la masa se deja enfriar mientras se la mezcla y después se le da la forma de supositorios.

D) Solución inyectable

15.

Composición de 100 cc de solución	1 %	2 %	5 %
1) 7- β -(3'-picolilamino)-etil-7-teofilina nicotinato	1 g	2 g	5 g
2) Mezcla de fosfato disódico y fosfato monopotásico (amortiguador)	hasta un pH de 7		
Agua destilada	hasta un volumen de 100 cc		

20.

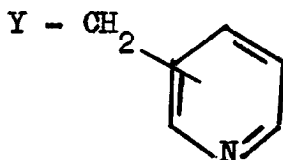
Realización: Disolución de 1) en agua bidestilada, adición de 2) hasta pH 7.

25.

Filtrar, llenar en ampollas de 1, 2, 5 y 10 cc y esterilizar las ampollas cerradas por fusión.

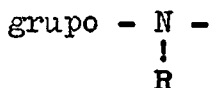


se le hace reaccionar con un derivado reactivo de picoli de la fórmula



IV

5. donde B tiene el significado definido más arriba, y X e Y son restos reactivos formadores del



10. o sea que X representa un grupo reactivo reaccionable con aminas, tal como un grupo éster reactivo e Y un grupo amino primario o secundario, o bien X significa un grupo amino primario o secundario e Y un grupo reactivo reaccionable con aminas, tal como un grupo éster reactivo.

15. 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque a un derivado 7-alquil ó 7-hidroxi-alquil de la teofilina, que en el resto alquilo tiene una función reactiva de éster, se le hace reaccionar con una picolilamina.

20. 3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque a una 7-(aminoalquil)-teofilina o una 7-(amino-hidroxi-alquil)-teofilina se le hace reaccionar con un picoliléster reactivo.

4.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque como grupo éster reactivo se utilizan las funciones de éster de ácidos inorgánicos, tales como hidrácidos halogenados, sobre todo del ácido clorhídrico, bromhídrico y

321531



yodhídrico, del ácido sulfúrico o fosfórico o las funciones de éster de ácidos orgánicos, tales como del ácido metansulfónico, benzolsulfónico o toluolsulfónico o del ácido carbónico.

5. 5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 2, caracterizado porque en lugar de una función de éster en el resto alquilo de una 7-hidroxi-alquil-teofilina, se hace reaccionar una 7-(epoxi-alquil)-teofilina directamente con una picolilamina.

10. 6.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 2, caracterizado porque a un derivado 7-alquilo de la teofilina, que en el resto alquilo tiene una función de éster reactiva, se le hace reaccionar con 3-picolilamina,

15. 7.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 6, caracterizado porque a un derivado 7-etilo de la teofilina, que en la posición 7- β tiene una función de éster reactiva, se le hace reaccionar con 3-picolilamina, y a continuación el producto obtenido se traspasa al estado de nicotinato.

20. 8.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque por lo menos un 1 % de una 7-(picolilamino-alquil)-teofilina de la fórmula I en la reivindicación 1 y de sus sales de adición de ácido respectivamente, se mezcla con excipientes adecuados, y se traspasa a unidades administrables por vía sólida o líquida que contienen 10 hasta unos 500 mg, de preferencia 100 a 500 mg de sustancia activa.

25. 9.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como sustancia activa, al nicotinato de 7- β -(3'-picolilamino)-etil-teofilina se le da forma de unidades administrables.

321531



10.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS
7-(PICOLILAMINO-ALQUIL-TEOFILINAS)".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de diecinueve hojas escritas a máquina

5. por una sola cara.

Madrid, 7 ENE. 1966

CARLOS FERNANDEZ SANDELA
P. P.