



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de UNIMED, INC., entidad norteamericana, domiciliada en Morristown (New Jersey, E.U.A.), Route 202 South, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE AGENTES PARA MEJORAR LA MICROCIRCULACIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA SENILIDAD".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento destinado a hacer posible la obtención de agentes cuya administración mejora la microcirculación y que constituyen un medio eficaz para el tratamiento de la senilidad. Más particularmente la invención se refiere a la obtención de medios encaminados a permitir un tratamiento oral para mejorar la micorcirculación y para tratar la senilidad.

El sistema microcirculatorio o microvascular se describe generalmente como constituido por to-



5. dos los vasos que tienen un diámetro interno de 100 micras o menos. Es posible por microscopia, pero no a simple vista, ver las características de la circulación capilar o microcirculación. Los diminutos vasos en que se desarrolla la microcirculación son en realidad sólo tubos endoteliales sin ningún poder de concentración.

10. En los últimos tiempos se ha ido dando cada vez más importancia a la microcirculación como factor en diversas enfermedades, entre las cuales se incluye la senilidad.

15. Aparentemente, las alteraciones o el fallâ de la circulación dentro del sistema microvascular son responsables del fallo de la función de los tejidos o de los órganos en una multitud de estados clínicos comunes. La microcirculación puede comprender oclusiones arteriales u oclusiones venosas. En ambos casos queda hloqueada la red capilar inmediatamente antes o después del atasco. Un vasto número de vasos capilares pueden obstruirse implicando casi un órgano entero, y sin embargo la circulación central, o de los vasos grandes, puede no dar ninguna indicación de esto.

20. Dado que las funciones específicas y no específicas de todas las células dependen de la nutrición y la eliminación apropiada de los metabolitos indeseables, la alteración del suministro sanguíneo como resultado de la microcirculación defectuosa puede afectar a las células directamente.

25.



- La mayoría de las substancias reguladoras, utilizadas para tratar de establecer el equilibrio normal entre los agentes vasodilatadores y los agentes vasoconstrictores, son drogas muy poderosas, las cuales causan un desequilibrio que tiene un marcado efecto indeseable sobre el sistema de la microcirculación.
5. En general se considera que la microcirculación defectuosa está en gran extensión mediatizada por la histamina. Se cree que la histamina inducida se vuelve a sintetizar en forma libre, farmacológicamente activa, en las células endoteliales vasculares o cerca de ellas. En consecuencia, se han realizado intentos de utilizar la histamina para aliviar la microcirculación defectuosa.
10. Sin embargo, la histamina sólo puede administrarse por inyección, y además sus dosis deben regularse con mucho cuidado ya que las sobredosificaciones de histamina son muy tóxicas y pueden ser fatales.
15. Se ha descubierto recientemente que las beta-(2- o 4-piridilalquil)-aminas son productos extremadamente valiosos, que hallan empleo en el tratamiento de la cefalea vascular, el síndrome de Menière, la senilidad y otros fines derivados de una microcirculación defectuosa. Este empleo de los compuestos se expone, por ejemplo, en la patente norteamericana nº 3.149.034.
20. Por lo tanto un objeto primordial de este invento es proporcionar un procedimiento para la obtención de un agente administrable en forma de composición
- 25.



oral, para mejorar la microcirculación defectuosa.

Otro objeto de este invento es proporcionar un método para la obtención de un agente destinado a mejorar la microcirculación defectuosa por administración oral, con un mínimo de peligro de toxicidad a causa de sobredosificaciones.

5.

Un objeto de este invento es proporcionar un método probado para producir estos compuestos con gran rendimiento.

10.

Otro objeto ulterior de este invento es proporcionar un método que dé por resultado la producción directa de estos compuestos con gran rendimiento y en forma fácil de recuperarse.

15.

Otros objetos y ventajas de este invento se desprenderán de la ulterior lectura de la descripción y de las reivindicaciones anexas.

20.

Con estos y otros objetos en vista, el invento que aquí se expone comprende principalmente hacer reaccionar una 2- o 4-vinilpiridina con una alquilamina, en presencia de un catalizador ácido, efectuando la reacción, de preferencia, de tal modo que el catalizador ácido esté presente en forma de una sal de adición ácida de la alquilamina. El procedimiento de este invento permite efectuar la reacción en solución acuosa y con recuperación directa del producto de la reacción.

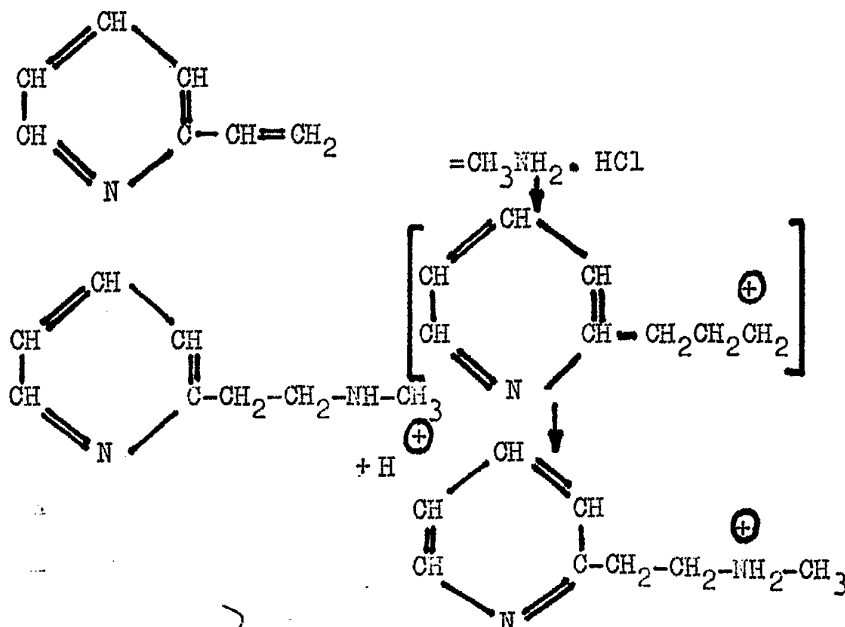
25.

Se ha comprobado que si el catalizador ácido, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, está presente en forma anhidra, el rendimiento del producto final deseado



es extremadamente bajo; y, en efecto, el procedimiento no puede utilizarse de ningún modo en escala comercial. Sin embargo, de acuerdo con el invento que aquí se expone, el catalizador ácido está presente por hacerse reaccionar la alquilamina con el ácido elegido de modo que se forme su sal de adición ácida, y esta sal de adición ácida de la alquilamina se hace luego reaccionar con la vinilpiridina en solución acuosa. Esta reacción de rendimiento extraordinariamente alto del producto final deseado, de modo que el procedimiento puede llevarse a cabo con facilidad y provecho en escala comercial.

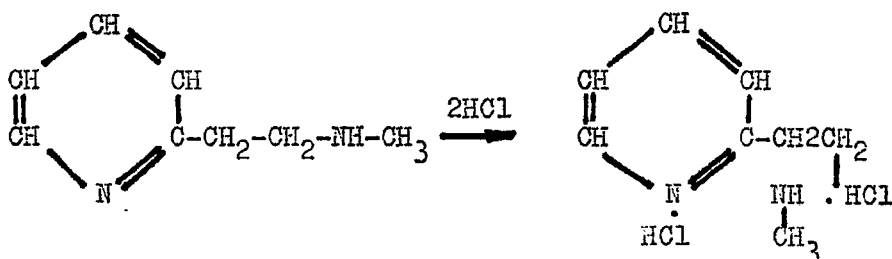
La reacción se ilustra en la ecuación que sigue, en la cual se hace reaccionar 2-vinilpiridina con clorhidrato de metilamina, para producir eventualmente el diclorhidrato de 2-piridilmetilamina, que se conoce también como diclorhidrato de 2-(2'-(N-metilamino)-etilpiridina:





Luego se destila la aminopiridina y se forma la sal diclorhidrato por introducción de cloruro de hidrógeno en una solución de aminopiridina e isopropanol. El producto en forma de diclorhidrato es insoluble en isopropanol, pero el monoclorhidrato es soluble en isopropanol. Así pues, con la inducción de dos equivalentes molares de cloruro de hidrógeno en la solución, se produce la precipitación del diclorhidrato.

La ecuación para esta etapa es:



10. Este invento comprende, más específicamente, la obtención de un compuesto elegido en el grupo constituido por las beta-(2-piridil-alquilo inferior)-aminas, beta-(4-piridil-alquilo inferior)-aminas y sus sales atóxicas de adición de ácido.
15. La administración de las beta-(2- o 4-piridil-alquilo inferior)-aminas o de sus sales de adición de ácido atóxicas se efectúa de preferencia por vía oral, utilizando una cantidad eficaz para mejorar la microcirculación.
20. La porción alquílica inferior de las piridil-alquil-aminas de este invento puede ser cualquier alquilo con 5 átomos de carbono a lo sumo. Los grupos alquílicos más preferidos son metilo y etilo. Entre los compues



5. tos más preferidos figuran la beta-(2-piridil)-etil-metil-amina, el beta-(4-piridil)-etil-metil-aminopropano y las sales de adición de ácido atóxicas de los mismos, como el clorhidrato, el tartrato, el fumarato, el gluconato, etc.

10. Se ha descubierto que las beta-(2- o 4-piridil-alkuil)-aminas, en dosis bajas, que pueden administrarse por vía oral, son muy eficaces para mejorar la microcirculación defectuosa y para el tratamiento de la senilidad.

15. Las beta-(2- o 4-piridil-alkuil)-aminas de este invento pueden administrarse en cantidades tan bajas como 0,5 mg por día y tan altas como 45 - 50 mg por día, para lograr los efectos de este invento. Los compuestos se administran preferentemente en cantidad de unos 4 a 45 mg por día, más preferentemente en cantidad de 12 a 45 mg por día y, lo más preferentemente, en una dosis de unitaria de unos 4 a 15 mg, administrada tres veces por día. La administración puede efectuarse por vía oral o por inyección, pero la vía de administración preferida es la oral.

20. Las beta-(2- o 4-piridil)-aminas de este invento se administran de preferencia en forma de una sal de adición ácida, atóxica, y más preferiblemente en forma del clorhidrato.

25. Los ejemplos que siguen se dan para ilustrar mejor el invento. Sin embargo, no se pretende limitar el alcance de éste con los detalles específicos de los



ejemplos.

E J E M P L O 1

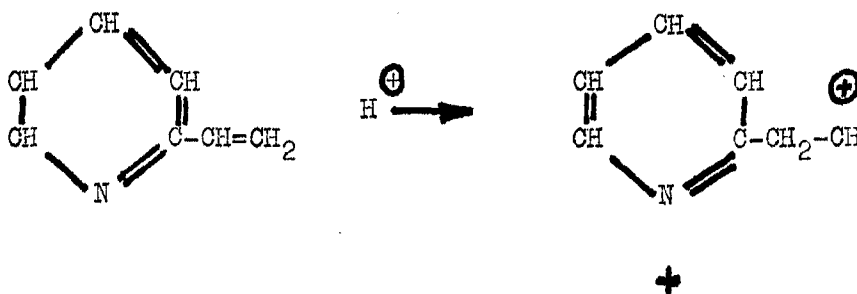
A 4 litros de alcohol isopropílico, en reflujo en un matraz de 22 litros, se añadieron por porciones, en un período de 2 horas, 6,81 kg de vinilpiridina y 6,24 kg de solución de clorhidrato de metilamina (preparada por neutralización de ácido clorhídrico concentrado con metilamina gaseosa). Se sometio la mezcla a reflujo durante 2 horas más y se destiló el alcohol isopropílico hasta que la temperatura de destilación lle^o a 100° C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se agitó la mezcla reaccional con 12 litros de cloroformo y 4 litros de agua. Se separó la capa clorofórmica y se extrajo la fracción acuosa dos veces más con 2 litros, cada vez, de cloroformo. Se añadieron a la capa acuosa 6,58 kg de solución de hidróxido sódico al 50 %. Se templó la mezcla y se la extrajo con 10 litros de cloroformo. Se separó la capa acuosa y se volvió a extraer con dos porciones de 1 litro de cloroformo. Se combinaron los extractos clorofórmicos, se concentraron por destilación a la presión atmosférica, hasta que el matraz alcanzó la temperatura de 100° C y luego se concentró en vacío de bomba de agua hasta que la temperatura del matraz hubo llegado a 150° C.

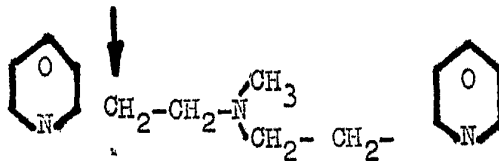
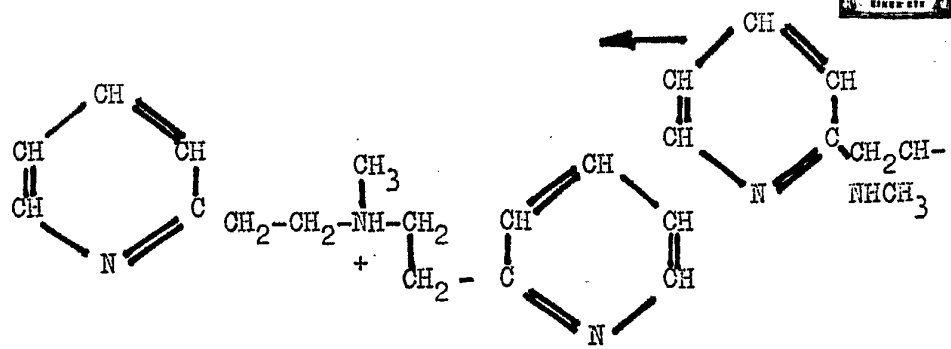
A continuación se destiló el residuo por porciones de 800 cc en un matraz de destilación Claisen de 1 litro, con vacío de 6 mm y temperatura de 78 a 89° C (la temperatura de destilación dependía de la rapidez de ésta). Antes del destilado principal pasó una cantidad pequeña e insignificante de vinilpiridina, mientras en el matraz que



- dó un residuo considerable. Una vez destilada la fracción principal, el producto no puede separarse por completo del residuo, pues la destilación continuada a mayor temperatura produce vinilpiridina, que se polimeriza al contacto con el ácido clorhídrico. El rendimiento de aminopiridina base fué de 4,13 kg. El diclorhidrato se prepara disolviendo 456 gramos de 2-(2'-(N-metilamino)-etilpiridina en 4 litros de alcohol isopropílico, en un matraz de 12 litros sumergido en un baño de hielo.
5. Agitando, se introduce por un tubo de polietileno cloruro de hidrógeno preparado a base de ácido clorhídrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado. Después de añadir 120 gramos (1 mol) de clorhidrato no hay cristales formados, pero cuando se han añadido ya 244 gramos (2 moles) de clorhidrato el matraz está lleno de una masa de cristales. Estos se separan en una estufa de vacío. Rendimiento de diclorhidrato, 563 gramos.
- 10.
- 15.

20. Como puede observarse estudiando las posibilidades existentes para las moléculas en el matraz de reacción, otra molécula de 2-vinilpiridina puede reaccionar con el producto primario de la reacción después que se ha formado la amina secundaria. La ecuación para esto sería:





- Es esta amina terciaria más el producto de polimerización de 2-vinilpiridina lo que compone el residuo en la destilación. La 2-vinilpiridina es una molécula excepcionalmente sensible a la polimerización. El material se polimeriza en pequeño grado durante el almacenamiento, aún cuando se empleen precauciones cuidadosas, como la adición de inhibidores de la polimerización. El ácido, tal como el ácido clorhídrico, es un catalizador ideal, especialmente en la fase vapor de la 2-vinilpiridina, para producir la polimerización. Dado que también se emplea ácido como catalizador en la reacción para producir el producto deseado, no es sorprendente que se forme algo de polímero de 2-vinilpiridina. La elección juiciosa de las condiciones de reacción, los disolventes y el tiempo de reacción reduce al mínimo la cantidad de polímero formada.
- 5.
 - 10.
 - 15.

Existe muy poca o ninguna vinilpiridina en el alambique antes de la destilación. La vinilpiridina presente durante la destilación se forma por la descomposi-



ción de la base a alta temperatura en metilamina y vinilpiridina. Por consiguiente, no hay necesidad de inhibidores de la polimerización.

E J E M P L O 2

- Se preparan, por el procedimiento usual de formación, pastillas que contienen cada una:
5. clorhidrato de beta-(2-piridil)-etil-metil-amina 5 mg
carbonato cálcico c.s.hasta 1 g
- Estas pastillas pueden administrarse en todos los estados que requieran mejora de la microcirculación. La administración de estas pastillas se han comprobado que es eficaz en el tratamiento de la senilidad.
10. De acuerdo con el tratamiento de la senilidad, se sometieron a tratamiento pacientes seniles empleando las pastillas anteriores, administradas tres veces por día, en un período de doce semanas. Al cabo de seis semanas de administración se manifestó ya un cambio perceptible.
15. Si se interrumpe la terapéutica mediante la administración de un placebo, los pacientes vuelven al estado de antes del tratamiento.
20. En conexión con pruebas efectuadas, un psicólogo que evaluó los ensayos realizados en varios pacientes quedó convencido de que el material carecía de todo valor a causa de que tres de los pacientes primitivos habían retrocedido durante las últimas seis semanas del tratamiento a su estado anterior al mismo. El psicólogo, sin embargo, no sabía que los pacientes habían recibido
- 25.



placebos durante las últimas seis semanas de las pruebas.

E J E M P L O 3

Por el procedimiento usual de formación se prepararon pastillas que contenían cada una:

- | | | |
|----|-----------------------------------|----------------|
| | beta-(2-piridil)-etil-metil-amina | 10 mg |
| 5. | lactosa | c.s. hasta 1 g |

Estas pastillas son muy eficaces para mejorar la microcirculación defectuosa y para el tratamiento de la senilidad.

E J E M P L O 4

10. Se prepararon ampollas que contenían cada una 10 cc de una solución en la que cada cc constaba de 5 mg de clorhidrato de 1-(2-piridil)-2-metilaminopropano disueltos en solución de cloruro sódico a 0,9%. Esta solución puede administrarse por vía parenteral para mejorar la microcirculación defectuosa y también en el tratamiento de la senilidad.
- 15.

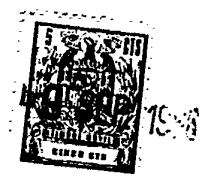
- Se cree que, a base de lo que precede, pueden efectuarse adaptaciones y variaciones del invento sin salirse del espíritu ni del alcance del mismo. Tales adaptaciones y variaciones se entienden, como es lógico, comprendidas dentro del sentido y el alcance de las equivalencias de este invento.
- 20.



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención

5. 1. Procedimiento para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad, especialmente un compuesto elegido en el grupo constituido por las beta-(2-piridilalquil)-aminas y las beta-(4-piridilalquil)-aminas, que comprende hacer reaccionar un compuesto elegido en el grupo constituido por la 2-vinilpiridina y la 4-vinilpiridina con una alquilamina, en presencia de un catalizador ácido.
10. 2. Procedimiento para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad, conforme a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el catalizador ácido está presente en forma de una sal de adición ácida de dicha alquilamina.
15. 3. Procedimiento para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad, conforme a la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la reacción se efectúa en solución acuosa.
20. 4. Procedimiento para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho la reacción se efectúa en solución acuosa.
25. 5. Procedimiento para la obtención de agentes



- para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad, para producir una beta-(2-piridil-alquilo inferior)-amina, según reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de hacer reaccionar una 2-vinilpiridina con una alquilamina inferior, en presencia de un catalizador ácido.
- 5.
6. Procedimiento para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad, conforme a la reivindicación 5, caracterizado porque el catalizador ácido está presente en forma de una sal de adición ácida de dicha alquilamina inferior, y en el que la reacción se efectúa en solución acuosa.
- 10.
7. Procedimiento para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad, según reivindicación 1, para producir una beta-(4-piridil-alquilo inferior)-amina, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una 4-vinilpiridina con una alquilamina inferior en presencia de un catalizador ácido.
- 15.
8. Procedimiento para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad, conforme a la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que el catalizador ácido está presente en forma de una sal de adición ácida de dicha alquilamina inferior, y en el que la reacción se efectúa en solución acuosa.
- 20.
9. Procedimiento para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la
- 25.



senilidad.

La presente memoria consta de quince hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 9 de Septiembre de 1966

UNIMED, INC.

p.a.