



Nº 422.694

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

CHINOIN GYOGYSZER ÉS VEGYÉSZETI  
TERMÉKEK GYÁRA RT.

entidad húngara, domiciliada en 1-5 Tó u.,  
Budapest IV., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACETATOS"

=====

Inventores: Péter Szentmiklósi, Zoltán Mészáros,  
László Tardos, István Hermez, Ilona  
Erdélyi, Ágoston Dávid, Lelle Vasvári  
née Debreczy y Ágnes Horváth

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº  
CI-1333 de fecha 25 enero 1973.



Inst. COFD/AGAK

23 ENERO 1974

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación de nuevas sales de ácido dihidro- y tetrahidroisoquinolina-teofilina-7-acético, útiles en composiciones geriátricas. - - - - -

5. Una composición geriátrica general debe cumplir los siguientes requisitos: - - - - -

- estimular la función del sistema nervioso central, mejorando la circulación en general y la perfusión de los vasos coronarios y estimular la acción cardíaca, mejorando los parámetros respiratorios, que en general se deterioran con la vejez, - - - - -

10.

- disminuir la mayor predisposición a la embolia, - - - - -

- disponer de un efecto diurético suave, - - - - -

15.

- ser bien absorbida cuando se administra oralmente y no provocar ningún efecto secundario indeseable ni tan sólo cuando el medicamento se toma regularmente durante largo tiempo. - - - - -

Es conocido que varios derivados isoquinolina presen-



tan principalmente la mejora de circulación y el efecto hipotensor y espasmolítico de la papaverina clásica. En los últimos años muchos laboratorios farmacéuticos han puesto en el mercado grageas de papaverina de un contenido de

5. 100-150 mg de ingrediente activo para fines geriátricos. - -

La teofilina y sus derivados se han considerado también medicamentos clásicos, presentando este grupo de compuestos efecto espasmolítico, hipotensor y diurético. La sal de etilendiamina de la teofilina se utiliza ampliamente en terapéutica. - - - - -

10.

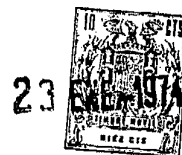
Según la literatura (cf. Sez. Chim. Biol. 5, 60-6 /1964/, memoria de la patente francesa N° 1 369 374 y memoria de la patente francesa N° M 2975) se han realizado ya intentos para utilizar en terapéutica las propiedades terapéuticas del mencionado grupo de compuestos. Los autores citados prepararon y examinaron la sal de papaverina formada con ácido teofilina-7-acético. Según los resultados de los anteriores ensayos la sal no presentó ningún efecto adicional ni potenciado, como se había esperado, sino que, por el contrario, disminuyó el efecto de la papaverina. - - - - -

15.

20.

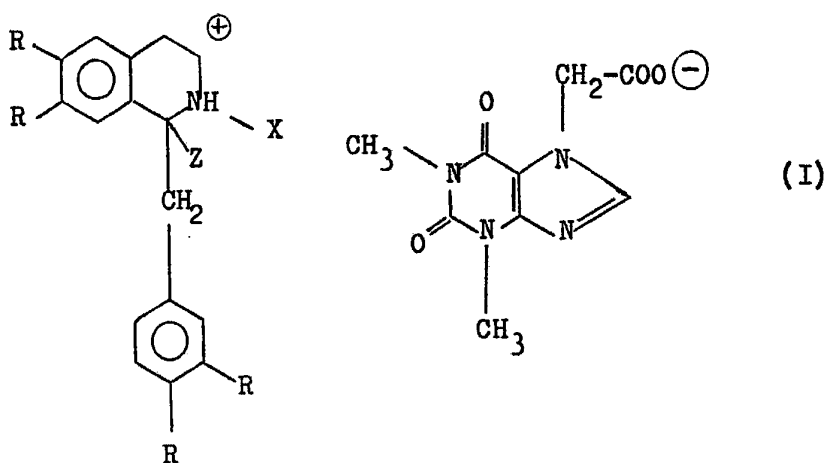
Según los experimentos de los inventores de la presente se prepararon algunas sales de ácido dihidro- y tetrahidroisoquinolina-teofilina-7-acético y se halló sorprendentemente que mejoraba inesperadamente el efecto en algunos parámetros y no se halló disminución de efecto en los otros parámetros examinados. Así, se halló un grupo de com-

25.



puestos que, teóricamente, cumple los requisitos de una composición geriátrica. - - - - -

La presente invención se dirige a la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) - - - - -

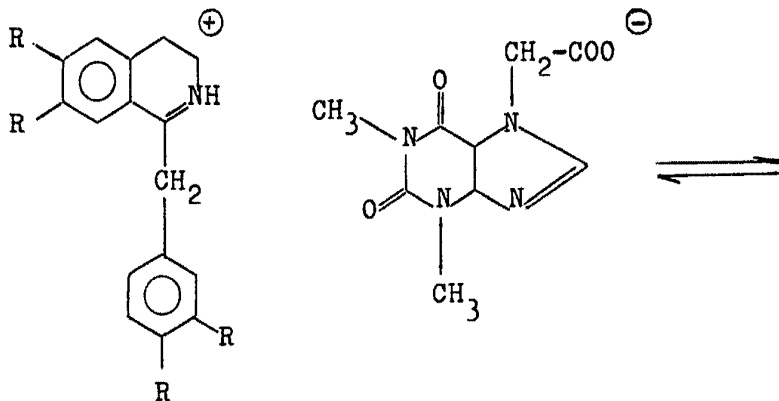


5. (en que - - - - -

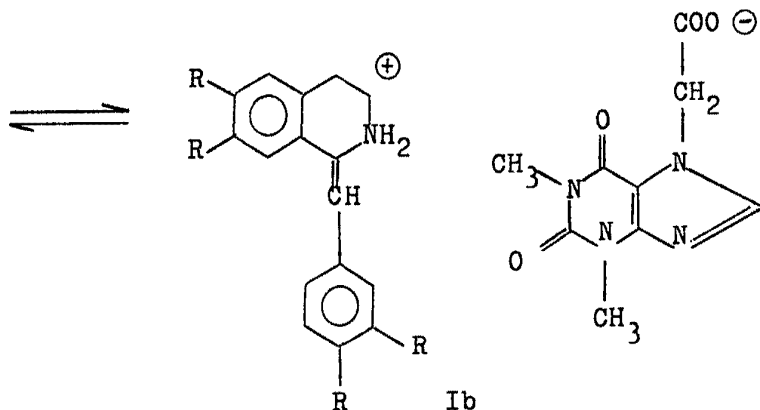
R representa hidrógeno o un grupo alcoxi que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, - - - - -

Z y X representan hidrógeno o forman conjuntamente un enlace de valencia). - - - - -

10. La definición de R, Z y X no cambiará en lo que sigue, por lo que no se volverá a repetir. En el caso de que Z y X formen un enlace de valencia, el compuesto puede presentarse en dos formas como se ilustra a continuación: -

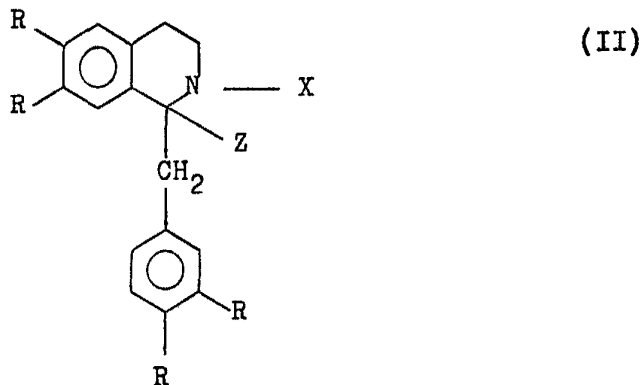


Ia



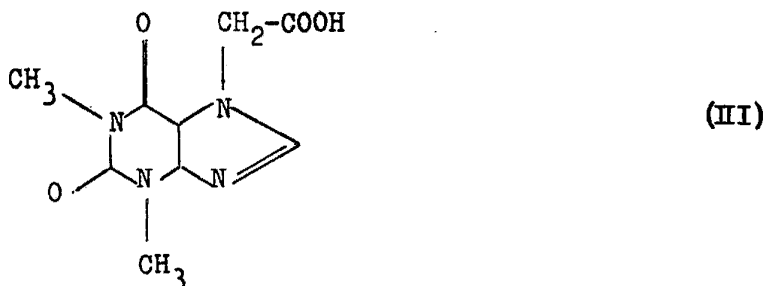
Ib

Los compuestos de la fórmula general (I) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (II). -----





en presencia de un disolvente, con ácido teofilina-7-acético de la fórmula (III) - - - - -



El compuesto de la fórmula general (I) precipitado del disolvente después de enfriamiento se separa por filtración.

5. Como disolvente se utilizan preferentemente alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol e i-propanol. - - - - -

Los materiales de partida de las fórmulas generales (II) y (III) se preparan por métodos conocidos en sí. - -

10. Como materiales de partida pueden utilizarse compuestos tales como los de la fórmula (II) en que R significa un grupo alcoxi que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, particularmente grupos alcoxi normales que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi y butoxi, y X y Z forman conjuntamente un enlace de valencia. -

15. Por lo que se refiere a las propiedades toxicológicas y farmacológicas de los compuestos examinados, el derivado tetraetoxibencentetrahidroisoquinolina resultó ser el más representativo durante los ensayos con animales. - -



Según las investigaciones toxicológicas, el compuesto es bien absorbido, la toxicidad del compuesto es muy baja y no es superior que la de los mismos componentes de la sal. - - - - -

- 5. El compuesto presenta efecto espasmolítico y efecto hipotensor e inhibe la convulsión provocada por electrochoque. Debe señalarse que, en los gatos, el compuesto tiene un mejor efecto hipotensor que el componente isoquinolina en dosis equivalente, mientras que el ácido teofilina-7-acético no presenta ningún efecto hipotensor a la dosis dada. Puede observarse una potenciación del mismo género en el efecto sobre el volumen respiratorio mientras que el ácido teofilina-7-acético no presenta ningún efecto a la misma dosis, el componente isoquinolina disminuye el volumen respiratorio ya a una dosis de 1 mg/peso corporal, puede verse una disminución considerable de efecto a una dosis de 2 mg/peso corporal y a la misma dosis el compuesto preparado según la presente invención no influencia considerablemente el volumen respiratorio. - - - - -

- 20. Una porción del compuesto contiene 100-300 mg de ingrediente activo y el compuesto puede aplicarse como usualmente en forma de tabletas, cápsulas, grageas, disolución, suspensión o emulsión. - - - - -

- 25. El compuesto puede utilizarse preferentemente en terapéutica en forma de grageas de acción retardada que contienen 100-300 mg de ingrediente activo (tabletas con es-



estructura interna, tabletas de microcápsulas, tabletas de adsorción, tabletas con varias capas, etc.). - - - - -

5. El compuesto preparado según la presente invención puede aplicarse en estados agudos para fines terapéuticos en soluciones estériles que contengan 150-300 mg de ingrediente activo, aplicándose por inyección o infusión. - -

10. Puede utilizarse también manteca de cacao que contenga 100-300 mg de ingrediente activo en forma de supositorios que tengan una base plástica preparados por la tecnología usual. - - - - -

15. El compuesto preparado según la presente invención puede combinarse preferentemente con otras moléculas activas y, si se desea, con medicamentos pertenecientes a otro grupo de actividad: antideprimentes, tranquilizantes, agentes antihipertensores, diuréticos, antiasmáticos, agentes cardíacos, vitaminas, etc. - - - - -

Otros detalles de la presente invención pueden hallarse en los Ejemplos. - - - - -

Ejemplo 1

20. Se disuelven 2,21 g (0,01 mol) de 1-benzal-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2,38 g (0,01 mol) de ácido teofilina-7-acético bajo ebullición en 25 ml de n-propanol. La sustancia no disuelta se filtra de la disolución caliente. El filtrado claro se cristaliza mientras se enfría la mez-



5. cla. Los cristales precipitados se filtran, se recubren con n-propanol y se secan a temperatura ambiente. Se obtienen así 2,2 g de 1-benzal-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio-teofilina-7-acetato (48%). P.f.: 168-173°C. Después de recristalización a partir de una cantidad doble de n-propanol el punto de fusión fue de 195-198°C. - - - - -

Análisis:

calculado:	C% 65,35	H% 5,48	N% 15,24
hallado:	C% 65,01	H% 5,72	N% 15,32

10. Si en el método anterior en vez de la 1-benzal-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se utiliza 1-(3,4-dimetoxibenzal)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y el producto bruto se purifica a partir de etanol al 96%, se obtiene 1-(3,4-dimetoxibenzal)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio-teofilina-7-acetato con un rendimiento del 42%. P.f.: 195-196°C. - - - - -

Ejemplo 2

20. Se disuelven 3,97 g (0,01 mol) de 1-(3,4-dietoxibenzal)-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2,38 g (0,01 mol) de ácido teofilina-7-acético en 32 ml de etanol bajo ebullición. La solución límpida se cristaliza bajo calentamiento. Los cristales precipitados se filtran, se recubren con una pequeña cantidad de etanol y se secan a temperatura ambiente. Se obtienen así 6 g de 1-(3,4-dietoxibenzal)-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio-teofilina-

25.



-7-acetato (94%). P.f.: 160°C. Después de recristalización a partir de una cantidad diez veces superior de etanol el punto de fusión es de 160-161°C. - - - - -

Análisis:

5.	calculado:	C% 62,36	H% 6,48	N% 11,01
	hallado:	C% 62,11	H% 6,51	N% 11,27

Ejemplo 3

10. Se disuelven 3,99 g (0,01 mol) de 1-(3,4-dietoxibencil)-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2,38 g (0,01 mol) de ácido teofilina-7-acético mientras se hierve en 200 ml de etanol. La sustancia no disuelta se elimina de la disolución caliente por filtración. El filtrado limpio se cristaliza bajo refrigeración. Los cristales precipitados se filtran, se recubren con una pequeña cantidad de alcohol y se secan a temperatura ambiente. Se obtienen así 15. 5,85 g de 1-(3,4-dietoxibencil)-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio-teofilina-7-acetato (92%). Los cristales se recristalizan a partir de una cantidad quince veces superior de alcohol y el punto de fusión es así de 181-182°C. -

20. Análisis:

	calculado:	C% 62,15	H% 6,78	N% 10,98
	hallado:	C% 62,82	H% 6,70	N% 10,80

Ensayos farmacológicos comparativos: - - - - -

A = 6,7,3',4'-tetraetoxi-1-benzal-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-



nolina-HCl - - - - -

B = 6,7,3',4'-tetraetoxi-1-benzal-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-  
nolina-teofilina-7-acetato. - - - - -

a) Ensayos en gatos - - - - -

- 5. El ensayo se realizó con cloralosa (60 mg/kg-ure-  
tano/300 mg/kg) por i.p. en gatos hembras y machos narcoti-  
zados de un peso corporal de 2,5-3,5 kg. Se preparó una A.  
carotis communis del lado derecho a la que se fijó una cánu-  
la y ésta se conectó a un manómetro de mercurio. Se fijó
- 10. una cánula en la tráquea y ésta se conectó a un tambor Marey,  
con la ayuda del cual se midieron las deflexiones de respi-  
ración. Las sustancias se transfirieron al organismo a tra-  
vés de una cánula fijada en la v. femoralis. Se registraron  
la presión sanguínea y la respiración por medio de un quimó-  
grafo obscuro. - - - - -
- 15.

Presión sanguínea - - - - -

Ambos compuestos A y B disminuyen la presión san-  
guínea. La teofilina es ineficaz a la dosis aplicada. La  
presión sanguínea de los animales al principio es de 120-150  
Hgmm. - - - - -

20.

	1 mg/kg	2 mg/kg	5 mg/kg
A	-29,4	-57,3	-79
B	-21,4	-51,2	-68



Respiración - - - - -

Ambos compuestos A y B disminuyen las deflexiones de respiración pero el compuesto B lo hace en menor grado.-

		1 mg/kg	2 mg/kg
5.	A	-20,6 %	-73,5 %
	B	- 9,5 %	- 6,5 %

La teofilina es ineficaz. - - - - -

En una infusión de 8 mg/kg/h ninguno de los compuestos provocó alteración considerable alguna. - - - - -

10. b) Toxicidad en el ratón - - - - -

Los ensayos se realizaron en ratones machos previamente ayunados de la cepa CFLP y de un peso corporal de 25-30 g. Los compuestos se administraron intravenosamente a un volumen de 0,1 ml/10 g y oralmente a un volumen de 0,2 ml/10 g. Se anotó el número de animales muertos al cabo de 48 horas. Se calculó la dosis letal media sobre la base de la fórmula de Behrens. - - - - -

Resultados:	intravenosamente	oralmente
20. B	DL <sub>50</sub> : 20,5 mg/kg	DL <sub>50</sub> : 480 mg/kg susp.
Acido teofilina-7-acético	DL <sub>50</sub> : > 500 mg/kg	DL <sub>50</sub> : > 3000 mg/kg susp. (0,5 ml/10 g)
A	DL <sub>50</sub> : 15 mg/kg	DL <sub>50</sub> : 350 mg/kg





nes mediante un quimógrafo obscuro. Las concentraciones de 100% de inhibición se indican en g/ml.:

	A	B	Acido teofilina-7-acético
5. carbamilcolina 6,6 . 10 <sup>-8</sup>	3,3 . 10 <sup>-5</sup>	5 . 10 <sup>-5</sup>	0
histamina 6,6 . 10 <sup>-8</sup>	3,3 . 10 <sup>-5</sup>	5 . 10 <sup>-5</sup>	0

e) Anticonvulsión por electrochoque - - - - -

10. Se realizaron ensayos en ratones macho no ayunados previamente, de la cepa CFLP y de un peso corporal de 25-30 g. Para aplicar el electrochoque se utilizó un instrumento de Nyirő-Zsombok-Kaffka. Se provocó en el ratón una convulsión que incluía las cuatro extremidades con una corriente de 8 mAmp, 0,2 seg, con la ayuda de electrodos corneales.
15. Se consideró como efecto protector la eliminación del espasmo tónico de las extremidades inferiores. Los compuestos se administraron subcutáneamente 30 minutos antes del electrochoque. La dosis letal media se calculó según Litchfield y Wilcoxon. - - - - -
- 20.

Resultados:

B	ED <sub>50</sub> : 36,5 (32,3 - 41,2) mg/kg s.c.
A	ED <sub>50</sub> : 19 (14,1 - 25,2) mg/kg s.c.

El ácido teofilina-7-acético fue ineficaz cuando



se administró subcutáneamente a una dosis de 100 mg/kg. - -

f) Efecto sobre la función secretora gástrica - - -

Se realizaron ensayos en ratas macho de un peso corporal de 140-155 g previamente ayunadas durante 48 horas.

- 5. Después de abrir la pared abdominal, con narcosis por éter, se fijó el píloro de los animales y luego se cerró el abdomen. Los compuestos se administraron simultáneamente con la operación y subcutáneamente a un volumen de 1,2 ml/100 g. Los resultados se valoraron a la tercera hora después de fijar el píloro.
- 10. Los animales se sobrenarcotizaron con éter y se eliminó el estómago. Se midió la cantidad del jugo gástrico obtenida durante el ensayo, dada en ml; después de centrifugación se determinó el pH; el ácido libre se definió por titulación con NaOH 0,1 n mediante el usc de anaranjado de metilo y se determinó la acidez total con fenolftaleína. Los últimos valores se dieron en unidades clínicas. -
- 15.

Resultados:

Valores medios del jugo gástrico

20.	compuesto	dosis mg/kg	ml	pH	ácido libre	acidez total	número de animales
	control	-	4,14	1,55	43,9	59,4	10
	B	60	2,77	3,23	4,4	18,0	10
	Acido teofilina-7-acético	60	3,56	1,89	19,5	37,2	6
25.	control	-	4,34	1,43	61,1	73,5	10
	B	20	3,14	1,97	16,0	29,9	10
	Acido teofilina-7-acético	20	3,5	1,53	35,8	51,8	7



Resultados:

(Continuación)

Valores medios del jugo gástrico

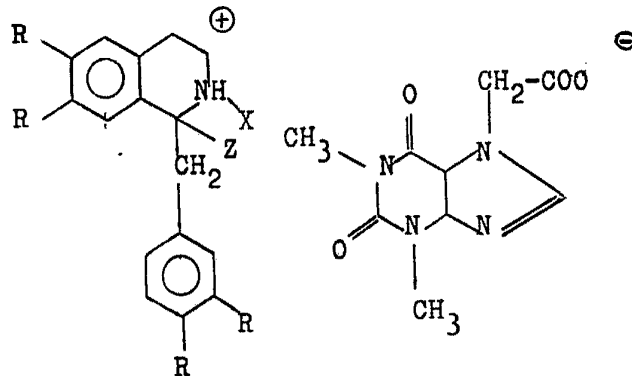
compuesto	dosis mg/kg	ml	pH	ácido libre	acidez total	número de animales
5. control	-	4,48	1,76	28,7	42,9	9
A	20	3,28	1,98	18,8	35,5	7
B	20	3,53	1,93	22,9	36,6	9

N O T A

10. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

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

1.- Procedimiento para preparar acetatos, particularmente acetatos de ácido dihidro- y tetrahydroisoquinolina-teofilina-7-acético, de la fórmula general (I) - - - - -



15. (en que - - - - -)

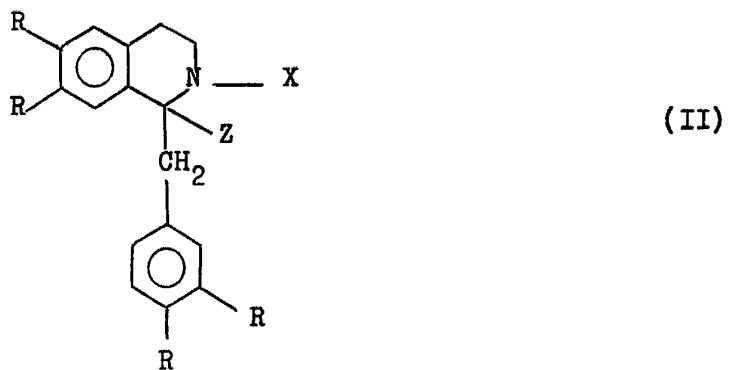
MGE

23 ENE 1914

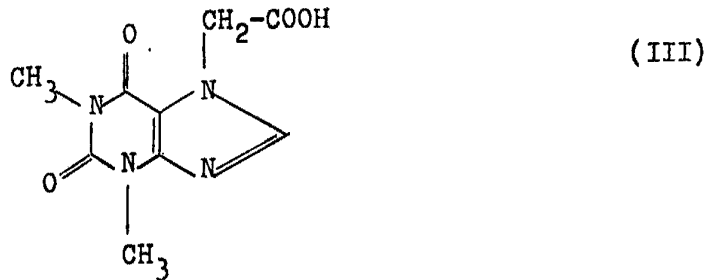
R representa hidrógeno o un grupo alcoxi que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, - - - - -

Z y X representan hidrógeno o forman conjuntamente un enlace de valencia), - - - - -

5. caracterizado porque comprende hacer reaccionar compuestos de la fórmula general (II). - - - - -



con un ácido teofilina-acético de la fórmula (III). - - - - -



opcionalmente en presencia de un disolvente, siendo R, X y Z como se han definido anteriormente. - - - - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar alcoholes, preferentemente metanol, etanol o propanol como disolvente. - - - - -

M.E.



3.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACETATOS". - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 23 ENE. 1974

P.A. M. CURELL SUÑOL

*Alvaredo*

*MS*

nsc.