

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial

5078.1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(10) ES	(11) NUMERO	(12) A1
(21)	470343	
(22) FECHA DE PRESENTACION	30-5-78	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
24141-A/77	30.5.1977	ITALIA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION
"PROCESO PARA LA PREPARACION DEL ESTER TETRA-NICOTINICO DE LA PAPAVEROLINA"

(71) SOLICITANTE (S)	La Sociedad Anónima italiana: SCHARPER S.p.A. PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA
----------------------	---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	Via Montenapoleone 27 20121 MILAN (Italia)
---------------------------	---

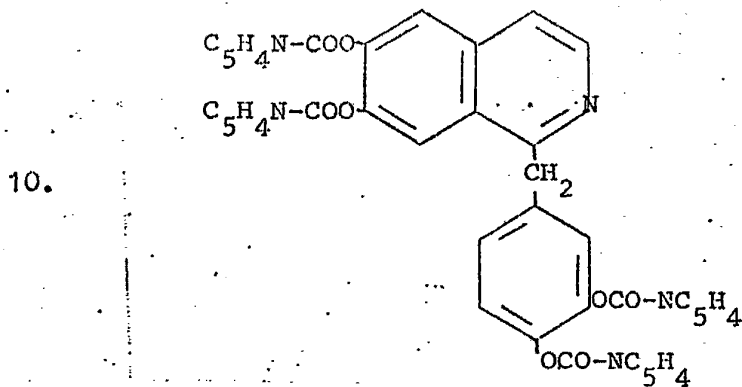
(72) INVENTOR (ES)	Massimo Fazzini, italiano.
--------------------	----------------------------

(73) TITULAR (ES)	
-------------------	--

(74) REPRESENTANTE	D. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO	.S/REF: EL/tmg/8661 .N/REF: O.G.34199/AS
--------------------	-------------------------------	---

POOR
QUALITY

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un derivado de papaverolina que presenta útiles - propiedades farmacéuticas. Particularmente, la invención se refiere a la preparación del éster tetra-nicotínico de papa-
 5. verolina que tiene la siguiente fórmula estructural:



15. Como es sabido, la papaverolina es un tetrafenol - consistente estructuralmente en un núcleo isoquinolínico y un núcleo bencilo, condensado a través de un puente metilénico. La papaverolina puede ser preparada fácilmente por la desmetilización total de la papaverina.

20. El uso terapéutico de tal compuesto era también conocido, siendo no obstante tal uso considerablemente limitado debido a su baja solubilidad en agua y en disolventes - aceptables.

25. Para vencer esta desventaja, se ha propuesto introducir en el anillo bencilo un grupo sulfónico HSO_3^- y el producto sulfonado así obtenido ha sido administrado eficazmente para el tratamiento de determinadas condiciones arterio-páticas.

30. Se ha intentado alcanzar entonces, en medicina, - compuestos farmacéuticos apropiados para una terapia más se

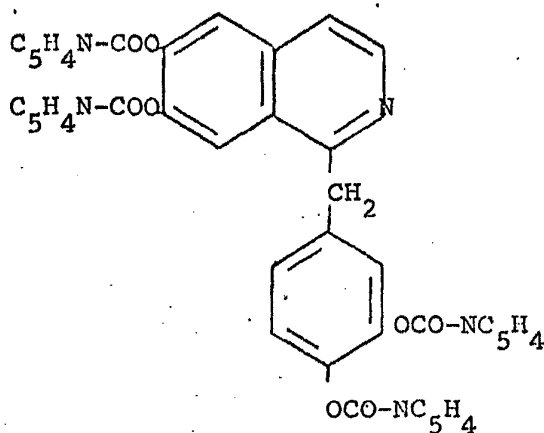
lectiva, y con una actividad limitada no solamente al tiempo de administración, sino presentando un período de actividad controlado, comúnmente conocido por acción "retardada-rápida".

5. Las diversas tentativas que se han realizado, utilizando derivados metálicos de solubilidad más baja o usando determinados excipientes que permiten en la liberación lenta de la sustancia activa no han dado, en la práctica, resultados satisfactorios.

10. Por consiguiente, un objeto de la presente invención es realizar un derivado de la papaverolina que, además de tener una acción farmacológica inmediata, tenga también una actividad terapéutica no limitada con respecto al tiempo de administración (acción retardada rápida).

15. Se obtiene este objeto utilizando el éster tetranicotínico de la papaverolina, que tiene la fórmula estructural:

20.



25.

30.

Este último compuesto ha demostrado ser, en la práctica, un sistema transportador para radicales papaverolínicos terapéuticamente activos.

- De acuerdo con una interpretación no limitativa, -
5. se estima que la acción "retardada rápida" del éster tetra-nicotínico de la papaverolina es debida al hecho de que los grupos fenólicos esterificados del ácido nicotínico pertenecen a diferentes núcleos (núcleo isoquinolínico y núcleo - bencilo). Por consiguiente su hidrólisis tendrá lugar a diferentes cadencias y es dependiente del valor de pH medio.
- 10.

Se ha descubierto también que el ácido tetra-nicotínico de la papaverolina, objeto de la presente invención, en la terapia de formas arteriopáticas, combina con la acción de la papaverolina la acción característica del ácido nicotínico, con la ventaja de no operar solamente sobre el estrato profundo, como es el caso de la papaverolina, sino también sobre el estrato superficial y cutáneo, característico del ácido nicotínico.

15.

El éster tetra-nicotínico de la papaverolina, objeto de la presente invención, puede ser obtenido por la reacción del clorhidrato de cloruro de nicotilo con la papaverolina. La reacción es ligeramente exotérmica y tiene lugar preferentemente a 20-30° C. por la adición directa del clorhidrato del cloruro de nicotilo a la papaverolina.

20.

El éster puede ser separado de la mezcla de reacción por dilución apropiada con agua y hielo seguida de la neutralización con bicarbonato sódico.

25.

El precipitado, después de la separación, es lavado con acetona y secado.

El producto bruto así obtenido es purificado por -

30.

disolución del mismo en dioxano, filtrándolo en caliente, y dejándole precipitar después de un largo reposo.

El éster, separado, lavado y secado, ha sido reconocido por medio de los ensayos para la papaverolina y el -
5. ácido nicotínico y, cuantitativamente, por medios espectro-
fotométricos.

La composición y la estructura del éster así obtenido han sido determinadas por análisis elemental, espectros N.M.R., I.R. y U.V., determinación de los grupos nicotíni-
10. cos, cromatografía de capa delgada y punto de fusión, como se indica con detalle en el siguiente ejemplo.

Se han realizado también ensayos farmacológicos, -
tales como la LD₅₀, las resistencias vasculares total y par-
cial, las resistencias vasculares central y parcial, la flu-
15. ximetría de nivel profundo, central y periférica, la termo-
metría cutánea, media y superficial, la toxicidad aguda y -
crónica, que han permitido determinar que:

a) el tetra-nicotinato de papaverolina mantiene in-
variables, cuantitativamente, las características farmacodi-
20. námicas de los componentes del éster, es decir la papavero-
lina y el ácido nicotínico;

b) la actividad nicotínica se pone de manifiesto -
por sí misma tan pronto como es administrado el éster y con-
tinda durante 6-12 horas;

25. c) la hiperemia cutánea, debida a la acción nicotí-
nica, es menos pronunciada, en comparación con los compues-
tos en los que el ácido nicotínico está presente en un esta-
do libre o en forma de sal, pero, en comparación con el úl-
timo, presenta una acción más prolongada (acción retardada
30. rápida);

d) a igual base en peso, el éster muestra una toxicidad más baja que la de los dos componentes administrados por separado.

5. Como puede verse más arriba, es evidente que los radicales nicotínicos no son hidrolizados y por consiguiente liberados en el mismo momento sino más bien en tiempos diferentes, obteniendo así la acción "retardada rápida" deseada.

10. Para ilustrar mejor el concepto inventivo de la presente invención y su actuación, se facilita el siguiente ejemplo, meramente a título de ilustración y no de limitación.

EJEMPLO

15. Se efectúa la preparación de la tetranicotilpapaverolina, objeto de la presente invención, en dos etapas sucesivas:

A) preparación del clorhidrato de cloruro de nicotilo; B) reacción de este último con la papaverolina.

20. A) - Preparación del clorhidrato de cloruro de nicotilo.

25. En un matraz de fondo redondo de 500 cc., equipado con un condensador de reflujo, se calienta bajo condiciones de reflujo y bajo condiciones anhidras durante 3 horas 60,5 gr (0,5 mol) de ácido nicotínico con 300 gr (2,5 mol) de SOCl_2 .

30. El ácido se disuelve rápidamente, y cuando es completada la solución, comienza la precipitación del clorhidrato de cloruro. Después de dejar en reposo la mezcla de reacción durante una hora, se retira el exceso de SOCl_2 por destilación bajo presión reducida y el residuo sólido es la

vado repetidamente con éter de petróleo y colocado en un -
desecador.

B) - Preparación del éster tetranicotínico de papa-
verolina.

5. En un matraz de fondo redondo de 500 cc con tres -
cuellos, equipado con agitador, condensador de reflujo y -
termómetro, se disuelven 15 gr (0,078 mol) de papaverolina
en 500 cc de piridina.

Manteniendo la temperatura entre 20-30° C, se aña-
10. den lentamente 43 gr (0,2415 mol) del clorhidrato de cloru-
ro de nicotilo preparado en la parte A).

La cadencia de solución de este último es lenta y
es necesario mantener una fuerte acción de agitación.

Se deja reaccionar a la mezcla durante 8 horas a -
15. temperatura ambiente y se calienta después durante una hora
a 60° C para completar la reacción.

Después del enfriamiento, se vierte la mezcla de -
reacción en agua y hielo y se neutraliza la solución con bi-
carbonato sódico.

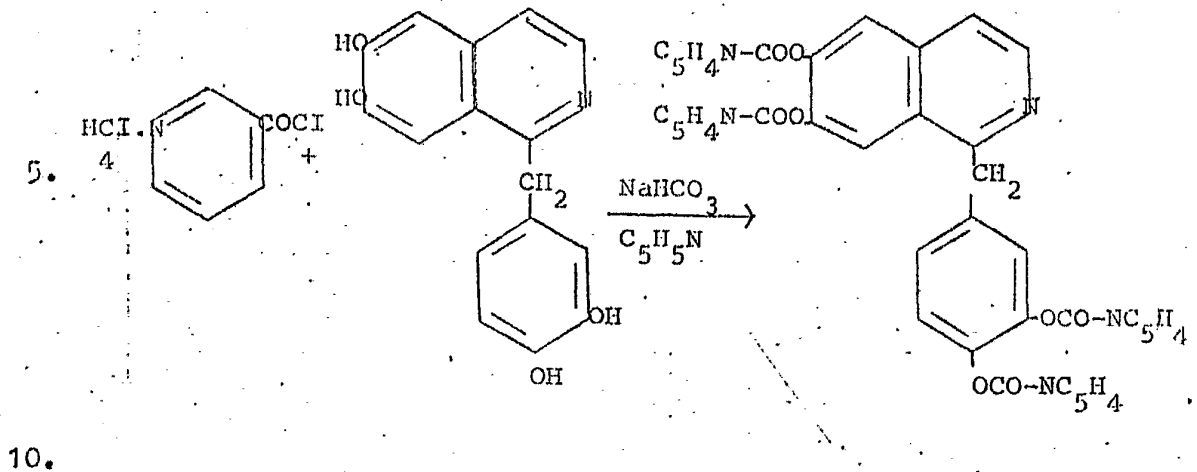
20. Después de la filtración, se lava el precipitado -
con acetona y se seca. Se obtiene así 23 gr de producto.

Los 23 gr del producto bruto son disueltos enton-
ces bajo condiciones de reflujo en 200 cc de dioxano, se -
filtran en caliente y se deja reposar la solución durante -
25. un largo período de tiempo para obtener un precipitado.

Se obtienen así 18,5 gr de producto cristalizado -
con un rendimiento del 50 %.

Esquema de reacción.

. . . / . . .



Características físicas y químicas.

El producto así obtenido es un polvo cristalino de color blanco, insoluble en agua, metanol, etanol y soluble en dioxano.

Sus características cambian después de un tratamiento prolongado con soluciones ácidas y alcalinas.

La tetranicotilpapaverolina se hidroliza en ambientes ácidos y alcalinos; la reacción hidrolítica incluye la reacción de 4 moléculas de agua; a partir de un mol de tetranicotinato se obtienen 4 moles de ácido nicotínico y un mol de papaverolina.

Tal proceso permite la determinación cualitativa y cuantitativa de los componentes del éster.

El producto, después de la recrystalización a partir del dioxano, presenta un punto de fusión de 214-215° C.

Análisis elemental.

El compuesto, secado a peso constante en un horno a 110° C, dió los siguientes valores analíticos:

Hallado: C : 67,97%; H : 3,68%; N : 10,12% correspondiente a

una fórmula empírica: $C_{40}H_{25}O_8N_5$.

Los valores calculados son: C : 68,28%; H : 3,55%; N : 9,96% que coinciden completamente con los valores experimentales.

5. Cromatografía de capa delgada.

Se ha realizado la cromatografía de capa delgada - sobre placa de vidrio 5 x 20; capa de gel de sílice GF₂₅₄ Merck; espesor 0,2 mm; activación a 120° C durante una hora; tiempo de revelado 180 min.; recorrido 10 cm.

10. Como eluyente se ha usado una mezcla de:

60 % de n-butanol

20 % de ácido acético (96%)

20 % de agua

Se realizó la determinación bajo luz ultravioleta -
15. de 360 m μ mientras que 0,1-0,2 cc de una solución al 0,2 % en dioxano de la tetranicotilpavaverolina obtenida más arriba es depositado formando una mancha sobre la placa de vidrio anteriormente descrita.

Después del revelado, se observa en la placa una -
20. mancha oblonga de color azul/purpurino que tenía una Rf de 0,62.

Dejando a la placa expuesta al aire a temperatura ambiente, la mancha adopta una coloración amarillo-marrón.

Estructura química.

25. Para confirmar la presencia de cuatro grupos nicotínicos, se siguió el siguiente procedimiento.

En un matraz de fondo redondo de 250 cc equipado con un embudo controlado por espita, condensador de reflujo y termómetro, se introdujeron 0,12-0,15 gr del producto.

30. En el matraz de reacción se introdujeron 150 ml de

ácido fosfórico al 85% (equivalente a 155 gr) y 20 ml de agua.

Se calienta entonces sobre una llama directa controlando inicialmente la cadencia de calentamiento; cuando la temperatura interior del matraz alcanza los 160° C, se añade a través del embudo 50 ml de agua a la cadencia de 6 gotas por minuto. La mezcla es calentada entonces al punto de ebullición durante 30 minutos.

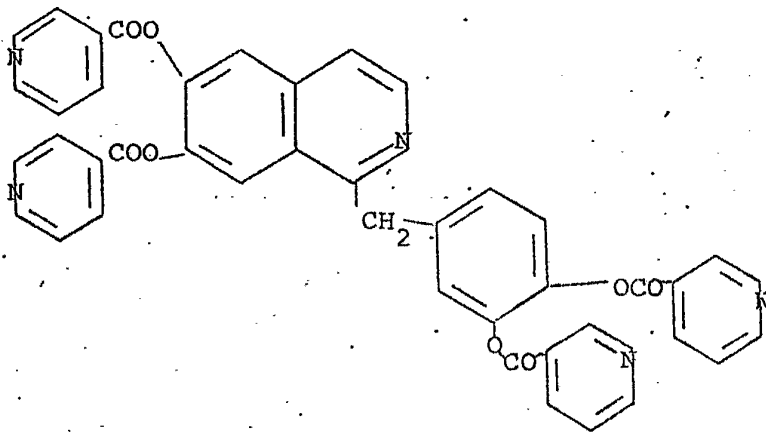
Se deja enfriar la mezcla y se valora potenciométricamente con NaOH correspondiendo 0,1 N, /1 ml de NaOH 0,1 N a 0,01231 gr de $C_5H_4N-COOH$.

Hemos usado 0,1246 gr de éster tetranicotínico; se han utilizado 7,05 ml de NaOH 0,1 N. Hallado: 0,08678 gr; teórico: 0,08678; error: menos del 0,14%.

Por consiguiente el compuesto objeto de la presente invención tiene la siguiente estructura:

6-7 dinicotinoxi-1 (3'-4' dinicotinoxibencil) isoquinolina, es decir:

20.



25.

30.

Fórmula empírica: $C_{40}H_{25}O_8N_5$ Peso molecular: 705,708.

Base de papaverolina: 39,57 %

Acido nicotínico: 60,33 %

Análisis espectrofotométrico.

5. Espectro ultravioleta.

El compuesto presenta, en dioxano, dos máximas significativas: a $231 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 57.000 \pm 1 \%$) características del núcleo nicotínico, a $258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 28.000 \pm 1\%$), prácticamente referible al núcleo papaverolínico (base de papaverolina absorción máxima $250 \text{ m}\mu$ en 1 N HCl).

La caída en el valor máximo es debida probablemente a los diferentes disolventes empleados.

La presencia de absorciones máximas en los ultravioleta permite, como es obvio, la determinación de la dosificación del compuesto para determinaciones espectrofotométricas.

Espectro infrarrojo.

El espectro infrarrojo en suspensión (nujol) del compuesto presenta zonas características de absorción y precisamente: a 1740 cm^{-1} , característico del grupo éster $C=O$, a 1590 cm^{-1} , característico del grupo $C=C$, $C=N$, y a $1225-1070 \text{ cm}^{-1}$, característico del núcleo 1,2,3,4 sustituido.

Espectro de resonancia magnética nuclear.

Ha sido determinado en cloroformo. Demuestra ser muy complejo; en efecto, la sustancia bajo examen no es soluble, como ocurre con la papaverolina, en dimetilsulfóxido; por consiguiente es difícil hacer una evaluación exacta de los datos. No obstante, es posible predecir con buena certeza que el producto ensayado es la tetranicotilpapaverolina -

puesto que la relación de protones aromáticos/protones benéficos resulta igual a 11,56 (teórico 11,5) lo que concuerda en efecto con la estructura del tetranicotinato.

El proceso para la preparación del éster tetranicotínico de la papaverolina ha sido descrito más arriba simplemente a título de ilustración y no de limitación. Se comprende que en la práctica de la presente invención diversas modificaciones obvias de la misma podrán ser introducidas por el especialista en la materia sin apartarse del ámbito de la invención.

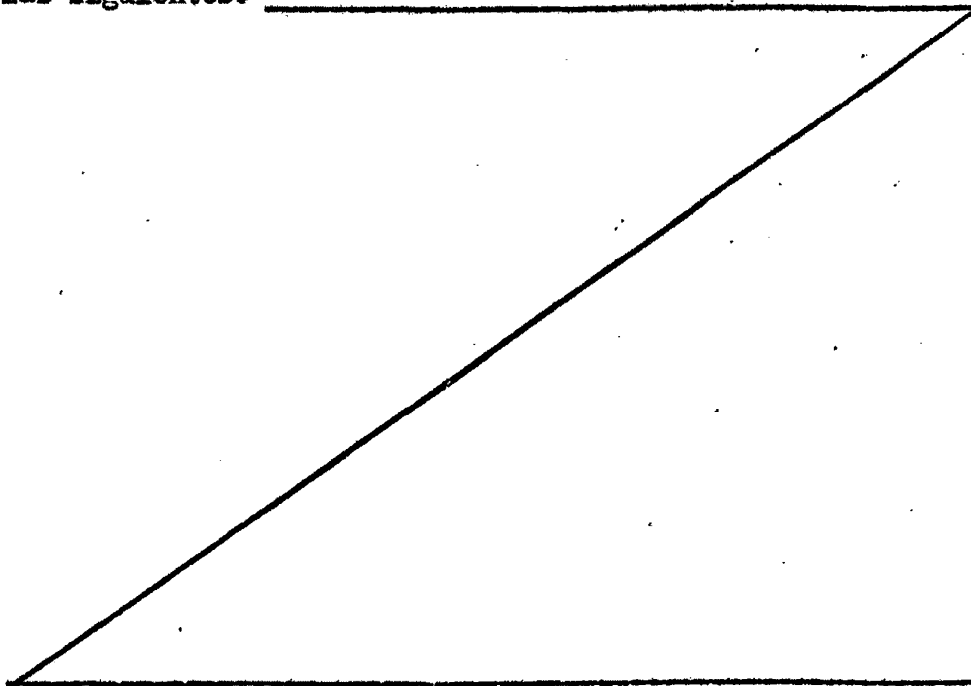
N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCESO PARA LA PREPARACION DEL ESTER 15. TETRA-NICOTINICO DE LA PAPAVEROLINA", con Prioridad de la Demanda de Patente en Italia número 24141-A/77 de fecha 30 de Mayo de 1977, según las características esenciales de las siguientes:

20.

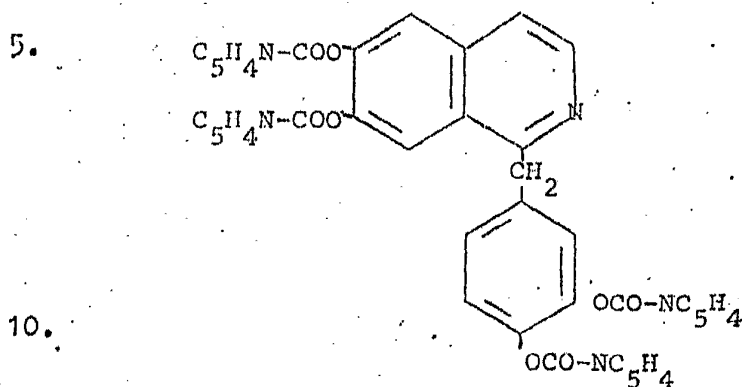
25.

30.



REIVINDICACIONES

1ª.- Proceso para la preparación del éster tetra-nicotínico de la papaverolina, de la fórmula estructural:



en el que se hace reaccionar clorhidrato de cloruro de nico-tilo con papaverolina, y se separa el producto resultante de la mezcla de reacción.

15. 2ª.- Proceso para la preparación del éster tetra-nicotínico de la papaverolina, según la reivindicación 1, en el que se conduce la reacción a una temperatura de 20 a 30°C aproximadamente.

20. 3ª.- Proceso para la preparación del éster tetra-nicotínico de la papaverolina, según la reivindicación 2, en el que se aísla el producto de la mezcla de reacción di-luyendo dicha mezcla con agua y hielo y neutralizando pos-teriormente la mezcla resultante con bicarbonato sódico.

25. 4ª.- Proceso para la preparación del éster tetra-nicotínico de la papaverolina, según la reivindicación 2, - en el que el reactivo de papaverolina es alimentado al re-cipiente de reacción como una solución de piridina.

30. 5ª.- Proceso para la preparación del éster tetra-nicotínico de la papaverolina, según la reivindicación 2, en el que se purifica el producto bruto por cristalización

a partir del dioxano.

6a.- "PROCESO PARA LA PREPARACION DEL ESTER TETRA-
NICOTINICO DE LA PAPAVEROLINA".

5. Según queda sustancialmente descrito en la presen-
te memoria que consta de trece hojas escritas a máquina por
una sola cara.

Madrid, 30 MAYO 1978

SCHARPER S.p.A. PER L'INDUSTRIA FARMACEUTI
CA.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera

WJ