



258734

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

a favor de:

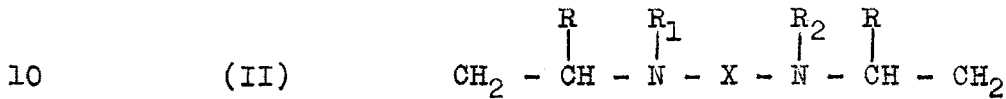
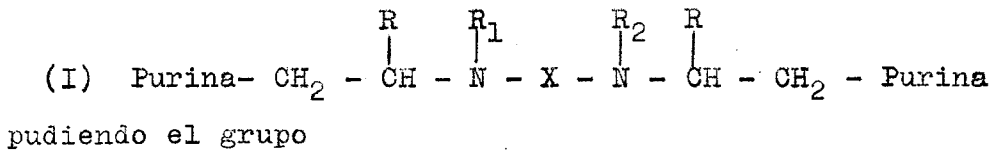
C. H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por: "PROCEDI MIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE PURINA".

- - - - -

Memoria descriptiva

La presente invención concierne la obtención de nuevos derivados de purina, provistos de valiosas propiedades terapéu ticas y especialmente de un efecto bronquiolítico.

Los nuevos derivados de purina son derivados de bis-
5 purina de la fórmula general





258734

15 estar enlazado con las moléculas de purina en posición 1, 3 o 7 de las mismas. Los dos restos de purina de la fórmula I pueden ser iguales o distintos, estando sustituidos dos de los átomos de nitrógeno 1, 3 y 7 con restos metilo o etilo. Así, por ejemplo, uno de los restos de purina de la fórmula I puede representar un resto de teofilina y el otro un resto de tebromina.

En la fórmula general I, representan

20 X un resto alquileo, eventualmente sustituido por alquilo inferior, con 0 - 12 átomos de C o un resto ciclohexametileno,

R hidrógeno o un resto alquilo con 1 - 5 átomos de C,

25 R₁ y R₂, que pueden ser iguales o distintos, hidrógeno o un resto alquilo, pudiendo R₁ y R₂ representar, juntos, también un resto etileno, cuando X es también un resto etileno.

Los compuestos según la invención de la fórmula I pueden obtenerse por procedimientos en sí conocidos; particularmente los siguientes han dado buenos resultados:

30 a) Transformación de purinas de etilo β -halogenado, pudiendo el resto de etilo β -halogenado encontrarse en posición 1, 3 o 7, a elevadas temperaturas, con diaminas primarias o secundarias. En la transformación, se emplea en general, cada 1 mol de purina de etilo β -halogenado, 1/2 mol de diamina. Se puede realizar la transformación con o sin disolvente, captándose el hidrácido halogenado separado mediante adecuadas adiciones, como por ejemplo carbonato cálcico, bicarbonato sódico, trietilamina o piridina. También se consigue combinar el hidrácido halogenado mediante

35



258734

40 un correspondiente exceso de diamina. Una forma preferida de aplicación de este procedimiento trabaja sin disolvente, transformándose 1 mol de urina de etilo β -halogenado con 1 mol de diamina a temperaturas de 80 - 200° C.

45 Según las propiedades de las sustancias, el aislamiento de los productos de reacción se verifica por digestión con agua y separación del producto difícilmente soluble en agua, o extracción con un disolvente no susceptible de mezcla con agua, por ejemplo cloroformo. En otros casos, los productos de reacción pueden ser aislados por extracción por ebullición con alcohol, cloroformo, etc.

50 Como componentes iniciales para este procedimiento menciónense, a título de ejemplo, los siguientes: 7- β -cloretilteofilina, 1- β -cloretil-teobromina; hidrazina, etilen-, trimetilen-, tetrametilen-, dodecametilendiamina, N,N'-dietilendiamina, N,N'-diethylhexametilendiamina y piperazina.

60 Por este procedimiento pueden obtenerse también los compuestos de la fórmula I que contienen dos distintos restos de purina. Se realiza entonces la reacción en 2 grados, condensándose primero con más de 1 mol de diamina una de las purinas de etilo β -halogenada y transformándose luego posteriormente con otra purina de alquilo β -halogenada distinta de la primera. Así pueden obtenerse, por ejemplo, hexametilenbisamino-N-etil-teofilina-N'-etilteobromina y trimetilen-bisamino-N-etilteofilina-N'-etil-1,3-dietilxantina.

65 b) Condensación hidrogenante de purinas que llevan en posición 1, 3 o 7 el grupo $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}$, en la cual R representa hidrógeno o un resto alquilo con 1 a 5 átomos de C, con diaminas. Pueden



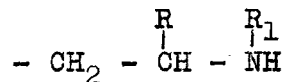
258734

70 obtenerse también primero las bases bis de Schiff, que luego se someten a una hidrogenación catalítica con o sin presión, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, en presencia o en ausencia de un disolvente.

75 Los productos iniciales, por ejemplo la 7-(β -oxopropil)-1,3-dimetilxantina, pueden ser obtenidos según la Patente alemana occidental..... (solicitud alemana occidental B 32 950 IVb/12 p). Partiendo de 7-acetaldehído de teofilina y de trimetilendiamina, se obtiene por ejemplo N,N'-trimetilendiamino-bis-(etilteofilina) y de 7-(β -oxopropil)-teofilina y de hexametilendiamina, la N,N'-hexametilendiamino-bis-(β -propil-teofilina).

80 También por el procedimiento b) pueden obtenerse, con la ejecución por grados de la reacción, compuestos de la fórmula I, que tienen dos distintos restos de purina en la molécula.

c) Condensación de purinas que llevan en posición 1, 3 o 7 el grupo



85 (R_1 puede también estar sustituido por R_2), donde R y R_1 y respectivamente R_2 tienen el significado anteriormente indicado, con bisalquilenos halogenados, en presencia o en ausencia de disolventes, a temperaturas elevadas y con empleo de un medio anticido.

90 Las purinas aminoalquílicas empleadas como productos iniciales pueden obtenerse de distintas maneras:

a) Partiendo de purinas alquílicas halogenadas y de amoníaco,

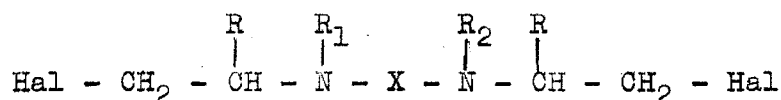
95 b) Partiendo de purinas cianalquílicas, por reducción,

c) Partiendo de purinas oxoalquílicas, por condensación hidrogenantes con amoníaco o aminas.



258784

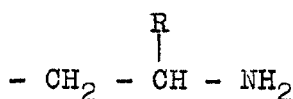
100 d) Condensación de purinas en las cuales uno de los átomos de nitrógeno, 1, 3 o 7, está sustituido solo por hidrógeno, con bis-(halógenoalquil)-bis-aminas de la fórmula general



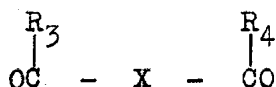
105 en la cual R, R₁, R₂ y X tienen el significado anteriormente indicado. Convenientemente, se transforman las sales alcalinas de las purinas correspondientes a la patente alemana occidental..... (DAS 1 014 998), en dimetilformamida como disolvente, con los derivados bis-halogenados. Si lo permite la estabilidad de los derivados bis-halogenados, puede realizarse también la transformación en solución acuosa, alcohólica, o en suspensión con adición de un medio antiácido. También aquí puede realizarse la condensación en 2 grados, pudiéndose llegar a compuestos con distintos restos de purina.

110

115 e) Condensación hidrogenante de purinas aminoalquílicas que llevan en posición 1, 3 o 7 el resto.



120 donde R tiene el significado anteriormente indicado, con compuestos de bis-carbonilo de la fórmula general



125 donde R₃ y R₄ representan hidrógeno o restos alquilo inferiores, pudiendo ser precedida esta reacción por la formación bilateral de las bases bis de Schiff.



258734

Las condiciones de reacción son las mismas que se indican bajo b).

130 Con este procedimiento, se llega a compuestos de la fórmula I en los cuales R₁ y R₂ representan hidrógeno. Por ulterior alquiliación, se obtienen también los compuestos en los cuales R₁ y R₂ representan un resto alquilo.

También este procedimiento puede ser ejecutado en 2 grados, de modo que pueden obtenerse compuestos con distintos restos de purina.

135 f) Condensación de purinas que llevan en posición 1, 3 o 7 un grupo vinilo

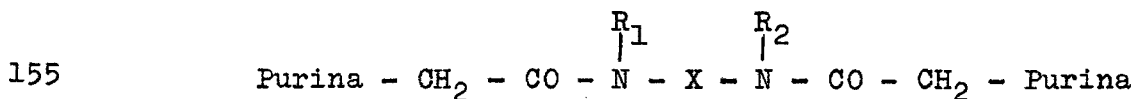


140 donde R tiene el significado anteriormente indicado, con diaminas, La transformación se verifica a temperaturas elevadas, en presencia o en ausencia de un disolvente, eventualmente con adición de un catalizador, como álcali, metal alcalino, amida alcalina o acetato cúprico.

145 Las purinas empleadas como materias iniciales, que contienen un grupo vinilo, son obtenidas partiendo de las correspondientes purinas etilicas β-halogenadas por disociación de hidrógeno halogenado, por ejemplo mediante alcoholato alcalino. Así se obtiene, partiendo de la 7-β-cloretíl-teofilina, la 7-vinil-teofilina (p.f. 176º C) y partiendo de 7-β-cloretíl-1,3-dietilxantina, 150 la 7-vinil-1,3-dietilxantina (p.f. 119/120º C).

También este procedimiento puede ser realizado por grados, pudiéndose llegar a compuestos con distintos restos de purina.

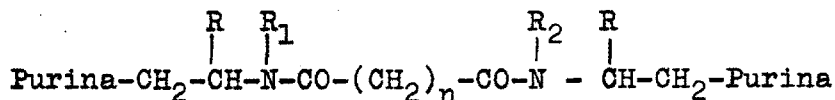
g) Por reducción de compuestos de la fórmula general





258734

donde R₁, R₂ y X tienen el significado indicado anteriormente, y respectivamente



160 donde n representa una cifra de 1 a 12, pudiendo estar sustituido el resto alquileo por alquilo inferior, preferiblemente con hidruro de litio-aluminio.

165 Las amidas de ácido bis-purincarboxílico de las fórmulas generales anteriormente indicadas, que son nuevas, son obtenidas por procedimientos en sí conocidos.

170 Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser transformados de manera corriente en sus sales, pudiéndose obtener tanto las sales mono como bis. Como los compuestos según la invención hallan aplicación en Terapéutica, no son de considerar más que aquellas sales de ácidos orgánicos o inorgánicos que no presentan peligro alguno desde el punto de vista fisiológico.

Los Ejemplos siguientes tienen que explicar la invención, sin por otra parte limitarla.

175 Ejemplo 1

N,N'-hidrazino-bis-(etilteofilina)

180 Se calienta poco a poco a 100° C una mezcla de 24,2 partes de 7-(β -cloretil)-teofilina con 5 partes de hidrato de hidrazina; la mezcla de reacción, que se ha puesto así homogénea, es calentada lentamente a más elevada temperatura hasta que la temperatura alcanza unos 120° C. La reacción que comienza hace subir la temperatura a unos 145° C. La masa de fusión, enfriada a unos 100° C, es hervida con 50 partes de agua en el refrigerador de reflujo; después del enfriamiento, se separa el producto de



258734

185 reacción, blanco como la nieve. Rendimiento 18,3 partes = 83% de la teoría.

Recristalizada en dimetilformamida, tiene un punto de fusión de 236/238° C. El mono-bromhidrato tiene un punto de fusión de 235° C; fácilmente soluble en agua.

190 Ejemplo 2

N,N'-etilendiamino-bis-(etilteofilina)

Se calientan a 100° C, con 9 partes de etilendiamina, 24,25 partes de 7-(β -cloretil)-teofilina, empezando la reacción que hace subir la temperatura a 160° C. Previo enfriamiento a 100° C, se frota con agua y se separa el producto de reacción. Punto de fusión: 215/216° C; el bis-clorhidrato funde a 284° C.

Ejemplo 3

N,N'-trimetilendiamino-bis-(etilteofilina)

Se calientan a 80 - 120° C, en un recipiente de reacción, con agitador, termómetro y refrigerador, 242 partes de 7-(β -cloretil)-teofilina con 78,5 partes de trimetilendiamina; la mezcla homogénea de reacción es removida ulteriormente sin calentamiento, subiendo la temperatura a unos 200° C y solidificándose el sedimento en una pasta cristalina. Se deja enfriar a 120° C y se añaden luego unos 400 cm³ de agua hirviendo, disolviéndose todo. La solución enfriada es removida con 100 g de sulfato de sodio y el precipitado oleoso es absorbido en cloroformo. Después de separar la solución de cloroformo, se evapora el cloroformo, obteniéndose en forma cristalina 205 partes del producto de reacción = 84% de la teoría. Recristalizada en alcohol y dioxano, p.f. 185 - 188° C. El bis-clorhidrato tiene su punto de fusión a 260/270° C, produciéndose sinterización a partir de 200° C.



215

Ejemplo 4

258734

N,N'-tetrametilendiamino-bis-(etilteofilina)

220

Partiendo de 24,2 partes de 7-(β -cloretil)-teofilina y 9,5 partes de tetrametilendiamina, se obtiene, a una temperatura de reacción de 85-195 \pm C, una mezcla de reacción que se hace hervir con reflujo de cloroformo. El clorhidrato de tetrametilendiamina queda sin disolver y es separado mediante filtración por aspiración. El producto de filtración produce, después de evaporación, 24 partes del producto de reacción = 96% de la teoría. Se transforma de manera corriente en el bis-clorhidrato, que tiene su punto de fusión a 276 - 280 \pm C.

225

Ejemplo 5

N,N'-pentametilendiamino-bis-(etilteofilina)

Análogo al Ejemplo 4, con pentametilendiamina.

El bis-clorhidrato tiene su punto de fusión a 270/272 \pm C.

230

Ejemplo 6

N,N'-hexametilendiamino-bis-(etilteofilina)

235

a) En un conveniente recipiente de reacción, se remueven 242,5 partes de 7-(β -cloretil)-teofilina con 120 partes de hexametilendiamina a 80 - 90 \pm C., hasta obtener una masa homogénea. Después de algunos minutos, se eleva la temperatura, removiendo bien, a unos 100 \pm C, empezando la transformación. La temperatura sube sin calentamiento a unos 210 \pm C y el depósito cristaliza. Después de enfriar a unos 120 \pm C se remueve con 400 cm³ de agua caliente, disolviéndose la sustancia. Previo enfriamiento, se agita con cloroformo, pasando el producto de reacción al cloroformo. Previa evaporación del disolvente, se obtienen 234 partes de una sustancia cristalina = 89% de la teoría. Recristalizado en alcohol, el producto tiene su punto de fusión a 170/171 \pm C. El bis-clorhidrato, funde a 276/280 \pm C

240



258734

245 y es fácilmente soluble en agua. La sal bis con ácido nicotínico, también fácilmente soluble en agua, tiene su punto de fusión a 210 \pm C.

b) Se calientan 242,5 partes de 7-(β -cloretil)-teofilina en aproximadamente 1,5 litros de metanol con 60 partes de hexametilendiamina, en autoclave con agitador, subiendo lentamente la temperatura hasta unos 150-160 \pm C. En cuanto la solución es neutra, después de unas 4 - 5 horas, se separa por destilación en el vacío la cantidad principal de metanol y se frota el residuo con alcohol o acetona y se filtra con filtro de vacío. Se obtiene, con un rendimiento aproximado del 80%, el bis-clorhidrato del producto de reacción, que tiene su punto de fusión a 276/280 \pm C.

Ejemplo 7

N,N'-heptametilendiamino-bis-(etil-teofilina)

260 Análogo al Ejemplo 4.

Bis-Clorhidrato: punto de fusión 130 a 135 \pm C.

Ejemplo 8

N,N'-octametilendiamino-bis-(etil-teofilina)

Análogo al Ejemplo 4.

265 Punto de fusión: 143/146 \pm C.

Bis-clorhidrato: punto de fusión 240/244 \pm C.

Ejemplo 9

N,N'-nonametilendiamino-bis-(etilteofilina)

Análogo al Ejemplo 4.

270 Punto de fusión del bis-clorhidrato: 196/198 \pm C.

Ejemplo 10

N,N'-decametilendiamino-bis-(etilteofilina)

Análogo al Ejemplo 4.

Punto de fusión de la sustancia recristalizada en alcohol:

258734



275 124/126º C

Bis-clorhidrato: 230/234º C.

Ejemplo 11

N,N'-dodecametilendiamino-bis-(etilteofilina)

Análogo al Ejemplo 4.

280 Bis-clorhidrato: punto de fusión de la substancia recristaliziada (en metanol/etanol): 225/228º C.

Ejemplo 12

N,N'-hexametilendiamino-bis-(etil-1,3-dietil-xantina)

285 Se funden con cuidado de forma homogénea, a 100º C, 5,42 partes de 7-(β -cloretil)-1,3-dietilxantina con 2,4 partes de hexametilendiamina. La reacción empieza sin ulterior calentamiento y la temperatura aumenta hasta unos 210º, C.

290 Se deja enfriar a 90º C la mezcla cristalina de reacción y se hierve con cloroformo y con reflujo hasta que el clorhidrato de hexametilendiamina se deposita en forma de precipitado blanco; se filtra por aspiración y se evapora el cloroformo. El producto de reacción, de consistencia pastosa, es transformado en el bis-clorhidrato cristalino; punto de fusión 212/215º C.

Ejemplo 13

295 N,N'-exametilendiamino-bis-(etil-teobromina)

300 Se mezclan 12,2 partes de 1-(β -cloretilo)-teobromina con 6 partes de hexametilendiamina y se homogeneizan por calentamiento a 90-100º C. Con una lenta elevación de temperatura a 130º C, la reacción empieza y la temperatura aumenta hasta 210º C. La masa de fusión, enfriada a unos 80º C, es calentada con unos 50 cm³ de agua, alcalinizándose la solución obtenida con lejía de sosa concentrada y aislándose el aceite viscoso con cloroformo.

Rendimiento: 12,4 partes = 94% de la teoría. Recristalizada en etanol con éter, punto de fusión: 155/158º C. El bis-clorhidrato



258734

305 tiene su punto de fusión a 302/305 $\frac{1}{2}$ C y es fácilmente soluble en agua.

Ejemplo 14

N,N'-dietil-N,N'-etilendiamino-bis-(etilteofilina)

310 Se transforman a 140-160 $\frac{1}{2}$ C 24,5 partes de 7-(β -cloretil)-teofilina con 11,6 partes de N,N'-dietiletilendiamina. El producto es aislado mediante extracción por ebullición con cloroformo y transformado en el bis-clorhidrato cristalizado. Punto de fusión 172/173 $\frac{1}{2}$ C.

Ejemplo 15

315 N,N'-dietil-N,N'-hexametilendiamino-bis-(etilteofilina)

Se hacen reaccionar 24,5 partes de 7-(β -cloretil)-teofilina con 17,2 partes de N,N'-dietilhexametilendiamina a 100-190 $\frac{1}{2}$ C. y se aísla el producto mediante extracción por ebullición con cloroformo. El producto de reacción (87% de la teoría), que tiene en un primer tiempo consistencia de jarabe, puede ser llevado a su forma cristalina por tratamiento con alcohol caliente. Punto de fusión 134/136 $\frac{1}{2}$ C. El bis-clorhidrato tiene su punto de fusión a 254/255 $\frac{1}{2}$ C.

Ejemplo 16

325 N,N'-piperazino-bis-(etilteofilina)

330 Se transforman a 90-170 $\frac{1}{2}$ C. 24,5 partes de 7-(β -cloretil)-teofilina con 8,6 g de piperazina. La masa de reacción, enfriada a unos 60 $\frac{1}{2}$ C, es hervida con 80 cm³ de alcohol; previo enfriamiento, se filtra por aspiración y se digiere con agua fría. El producto de reacción cristalino tiene su punto de fusión a 247/248 $\frac{1}{2}$ C. El bis-clorhidrato tiene su punto de fusión a 310/312 $\frac{1}{2}$ C.

Ejemplo 17

N,N'-trimetilendiamino-bis-(β -propil-teofilina)

Se calientan hasta la ebullición 59 partes de 7-acetonilteo



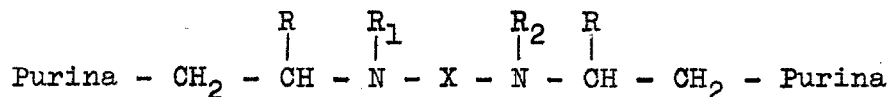
250734

335 filina en 300 partes de cloroformo y 10 partes de trimetilendia
 mina y se destila lentamente el agua de reacción con una parte del
 disolvente. Luego se concentra en el vacío, se disuelve la base
 bis de Schiff, de punto de fusión 174/176º C., en 250 partes de
 alcohol y 15 partes de agua y se hidrogena en presencia de 0,6
 340 partes de negro de platino a unos 100º C. y a 150 atmósferas de
 hidrógeno. Previa absorción de la cantidad de hidrógeno necesaria,
 se filtra el catalizador y se evapora en el vacío la solución ca-
 si incolora. El producto de reacción es obtenido con rendimiento
 casi cuantitativo y es transformado de manera corriente en el clor
 345 hidrato. Rendimiento: 63,8 partes = 87% de la teoría. Punto de fu-
 sión del bis-clorhidrato recristalizado en metanol-alcohol: 275º C.

N O T A
=====

350 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 modifi-
 caciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.
 También se hace constar que el invento corresponde a la solicitud
 de patente presentada en Alemania el 10 de Junio de 1959, B 53
 554 IVb/12 p, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conce-
 355 den los convenios internacionales en vigor, siendo lo que consti-
 tuye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Pa-
 tente de Invención por 20 años, en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA
 OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE PURINA"; caracterizándose por lo
 siguiente:

360 1). Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de purina
 de la fórmula general

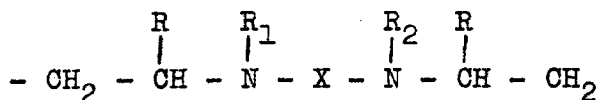




258734

365

donde los restos de purina, que pueden ser iguales o distintos, están enlazados en la posición 1, 3 o 7 con el grupo



370

pudiendo estar sustituidos con restos metilo o etilo 2 de los átomos de nitrógeno 1, 3 o 7 de la estructura de la purina, y donde X puede representar un resto alquileo, eventualmente sustituido por alquilo inferior, con 0 - 12 átomos de C, o un resto ciclohexametileno, R puede representar hidrógeno o un resto alquilo con 1 a 5 átomos de C, pudiendo representar R₁ y R₂, que pueden ser iguales o distintos, hidrógeno o un resto alquilo, pudiendo R₁ y R₂ representar también, juntos, un resto etileno, cuando X es también un resto etileno, caracterizado por el hecho de

375

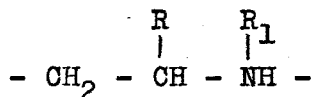
a) transformarse una purina de etilo β-halogenada con diaminas primarias o secundarias, eventualmente sustituidas por grupos alquilo inferiores;

380

b) condensarse hidrogenando con diaminas primarias o secundarias una purina que lleva en posición 1, 3 o 7 el grupo -CH₂-CO-R, en el cual R tiene el significado anteriormente indicado;

c) condensarse con bis-alquilenos halogenados purinas que llevan en posición 1, 3 o 7 el grupo

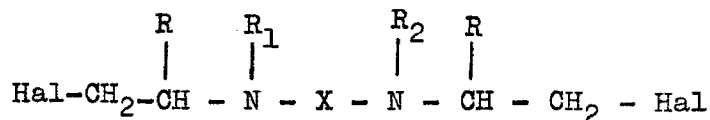
385



donde R y R₁ tienen el significado anteriormente indicado;

d) transformarse purinas sustituidas sólo con hidrógeno en posición 1, 3 o 7, o sus sales alcalinas, con bis-(halogenoalquil)-bis-aminas de la fórmula general

390

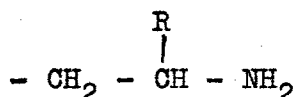




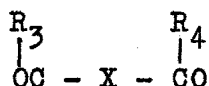
258734

donde R, R₁, R₂ y X tienen el significado anteriormente indicado;

- 395 e) condensarse hidrogenando purinas aminoalquilo, que llevan en posición 1, 3 o 7, el resto



400 donde R tiene el significado anteriormente indicado, con compuestos bis-carbonilo de la fórmula general



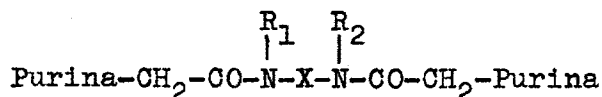
405 donde X tiene el significado anteriormente indicado y R₃ y R₄ representan hidrógeno o restos alquilo inferiores, y alquilar se eventualmente los 2 átomos secundarios de nitrógeno en el término de enlace;

- f) transformando con diaminas primarias o secundarias purinas que llevan en posición 1, 3 o 7 un grupo vinilo

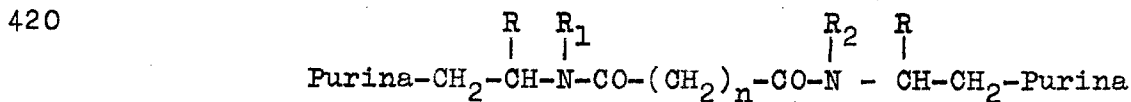


donde R tiene el significado anteriormente indicado, y transformarse eventualmente los productos de reacción obtenidos en sus sales mono- y respectivamente di-ácidas de adición;

- g) reduciendo preferiblemente con hidruro de litio-aluminio amidas
- 415 de ácido bis-purincarboxílicos de la fórmula general



donde R₁, R₂ y X tienen el significado anteriormente indicado, y respectivamente



258734



donde n representa una cifra de 1 a 12, pudiendo estar sustituido por alquilo inferior el resto alquileno.

425

- 2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por ejecutarse la reacción en 2 grados y hacerse reaccionar eventualmente dos distintos restos de purina.
- 3). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE PURINA.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 7 de Junio de 1960

Bauer