

266788



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 21 de Abril de 1961, con el Núm. 266.788

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES A.
CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME, entidad belga, establecida
en 60, rue de l'Etuve, Bruselas, Bélgica, por:

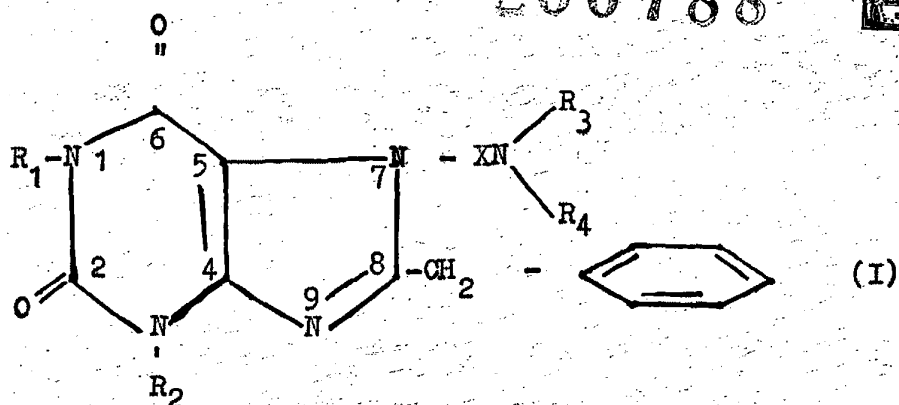
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR UN DERIVADO DE 8-BENCIL
DIALCOHIL XANTINA"

El presente invento, se refiere a la preparación -
de derivados nuevos de dialcohol xantinas. Esta invención
se refiere. Más particularmente, a los nuevos derivados
de la 8-bencil-dialcohol xantinas, y a la preparación de
los mismos.

5

Los nuevos compuestos de acuerdo con la invención
son derivados de las 8-bencil dialcohol xantinas substi-
tuídas en la posición 7 y de la fórmula general:

266788

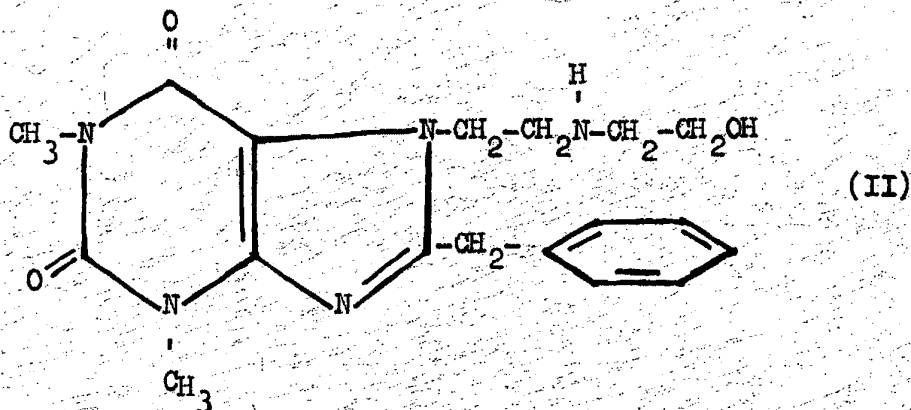


10 en la cual R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan radicales alcohilo, R_3 representa hidrógeno o un radical alcohilo, arilo, hidroxialcohilo ó hidroxialcohilarilo que puede estar substituído en el núcleo, R_4 representa un radical hidroxialcohilo, y X representa un grupo alcohileno.

15 La invención proporciona también las sales ácidas de adición de los compuestos de acuerdo con la fórmula I, como los clorhidratos.

Los siguientes ejemplos se refieren a compuestos de acuerdo con la invención:

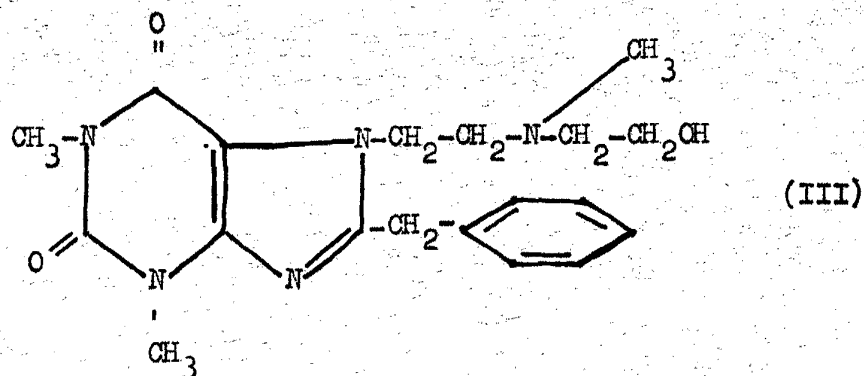
20 1) 7-(N-beta-hidroxietilamino-etil)-8-bencilteofilina.



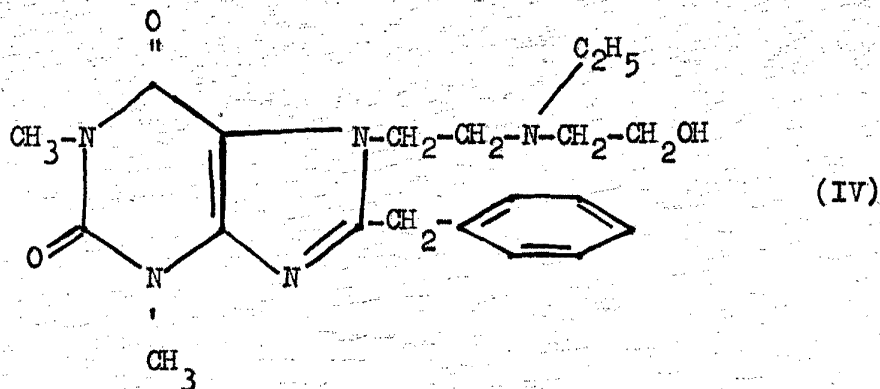
266788



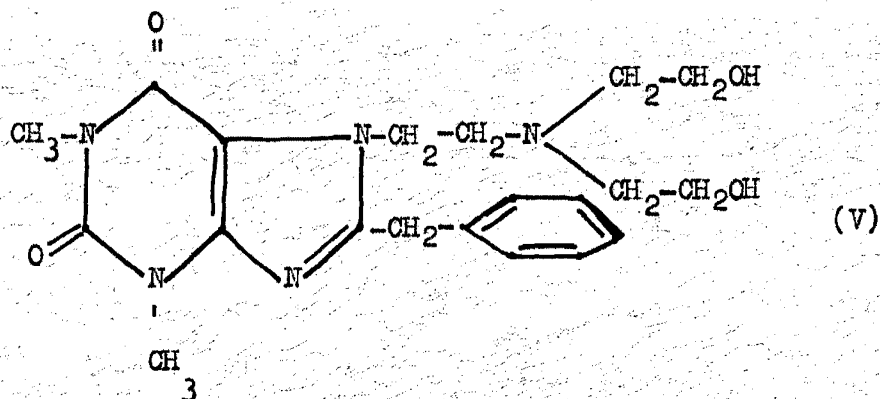
2) 7-(N-metil-N-beta-hidroxi-etil-amino-etil)-8-bencil-teo
filina



10 3) 7-(N-etil-N-beta-hidroxi-etil-amino-etil)-8-bencil-teo
filina



20 4) 7-(N-bis-beta-hidroxi-etil-amino-etil)-8-bencil-teofilina

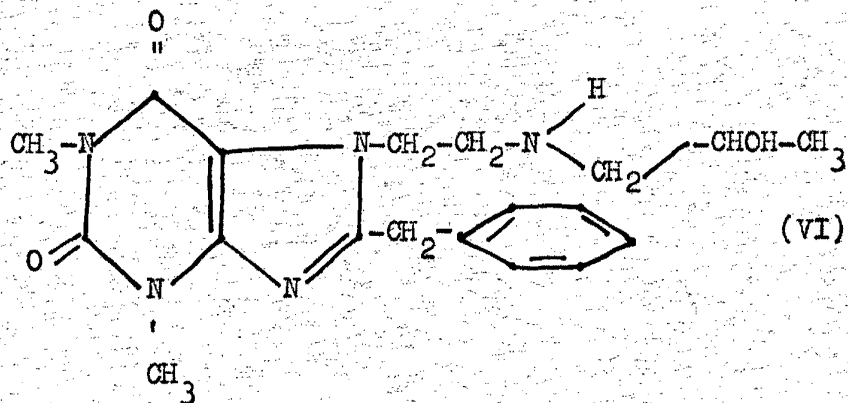


266788



5) 7-(N-beta-hidroxipropilamino-etil)-8-bencil-teofilina

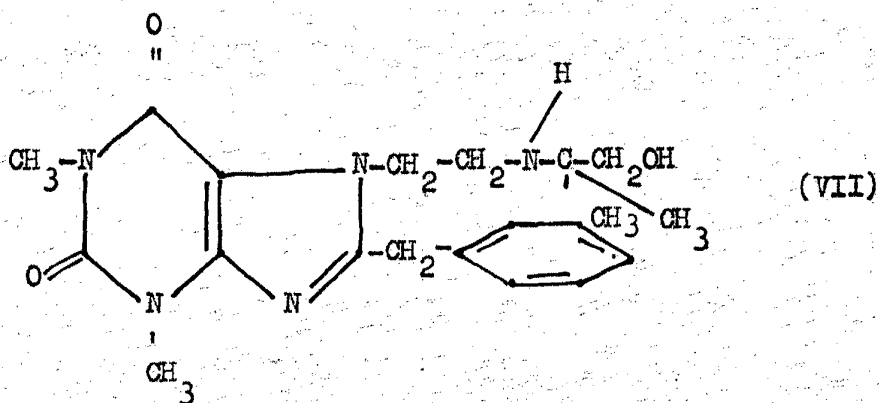
5



10

6) 7-(N-alfa-dimetil-beta-hidroxi-etilamino-etil)-8-bencil-teofilina

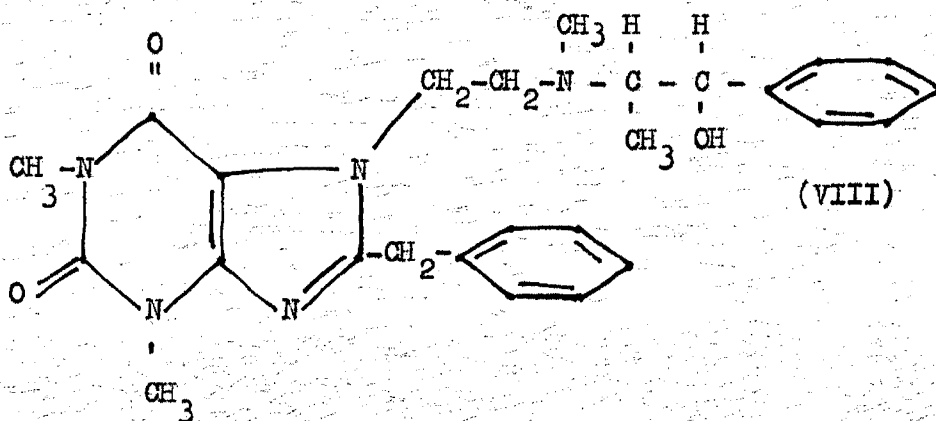
15



20

7) 7-(N-metil-N-alfa-metil-beta-fenil-beta-hidroxi-etilamino-etil)-8-bencil teofilina

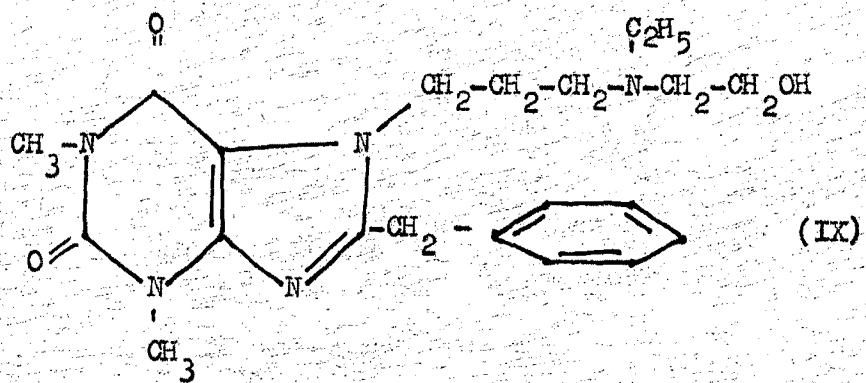
25



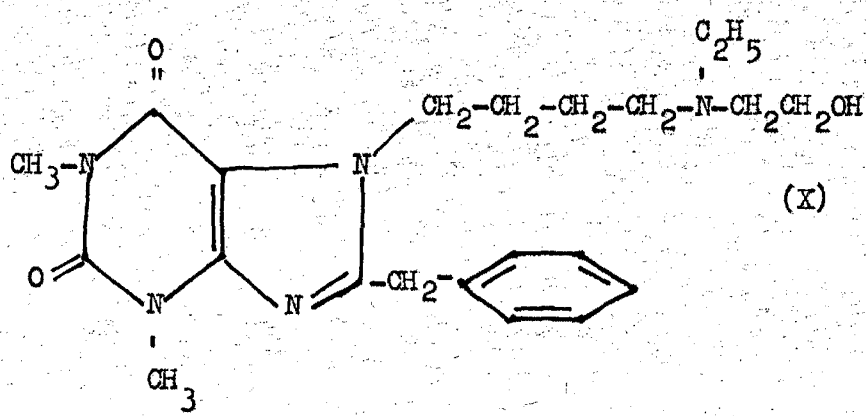
30



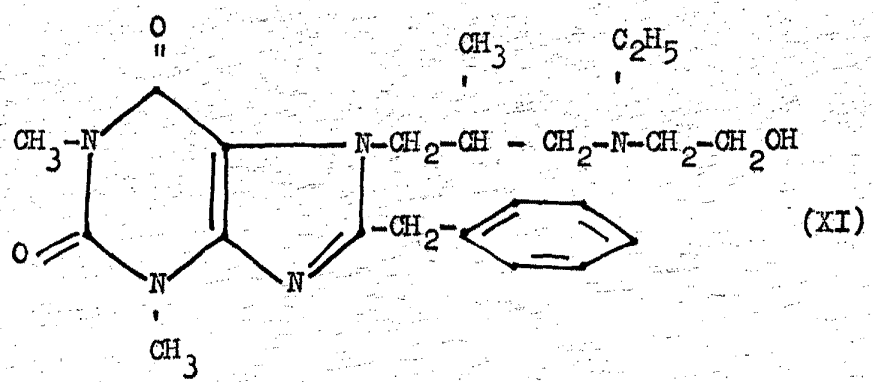
8) 7-(N-etil-N-beta'-hidroxi-etil-gamma-aminopropil)-8-bencil-teofilina.



9) 7-(N-etil-N-beta'-hidroxi-etil-delta-aminobutil)-8-bencil-teofilina.



10) 7-(N-etil-N-beta'-hidroxi-etil-beta-metil-gamma-amino-propil)-8-bencil teofilina





269730

Los compuestos de acuerdo con la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y pueden, por lo tanto, ser utilizados como medicinas. También pueden emplearse como compuestos intermedios en la síntesis de otros -

5 compuestos farmacológicamente activos.

Los ensayos farmacológicos han demostrado que los compuestos de acuerdo con la invención tienen las siguientes actividades:

- 1.- Acción estimulante sobre el sistema nervioso central y particularmente, sobre el sistema respiratorio y vasomotor.
- 10 2.- Acción espasmolítica sobre la musculatura, especialmente sobre la musculatura de los vasos sanguíneos, los bronquios, el sistema biliar, los intestinos y la uretra.
- 15 3.- Acción inotrópica positiva sobre el corazón.

Los nuevos compuestos, dadas estas circunstancias, pueden utilizarse para el control de enfermedades, como el colapso del sistema circulatorio, angina de pecho, -

20 infarto de miocardio, depresión respiratoria, asma, diversas enfermedades pulmonares, espasmos del sistema biliar, del sistema urinario y de los vasos del cerebro.

Los nuevos compuestos de acuerdo con esta invención están indicados, en general, para su administración interna y pueden ser administrados por vía oral o parenteral. Para su administración por vía oral son especialmente útiles las tabletas en las que los compuestos activos están mezclados con un vehículo farmacéutico de tipo sólido. Otra posible preparación, para su administración por vía oral, está constituida por cápsulas y, también,-

25

30



250788

5

por preparaciones líquidas, formuladas en un líquido base adecuado. Pueden prepararse soluciones inyectables -- utilizando agua esterilizada libre de pirógenos, pudiendo añadirse a los compuestos poco solubles agentes de di solución o suspensión, como son el Tween o propilen-glicol. También es posible administrar los compuestos por -- vía rectal, incorporándolos a una base para supositorios, como manteca de coco.

10

La invención se refiere también, a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

15

De acuerdo con la invención, se puede hacer reaccionar una 7-halógeno-alcoholo-bencilteofilina con una amina primaria o secundaria de tipo adecuado, que contenga por lo menos un grupo hidroxilo. Es preferible operar en el seno de un disolvente orgánico, como un alcohol -- alifático inferior, benceno, xileno, tolueno o una cetona, como acetona o metil-etil-cetona. Sin embargo, es -- también posible prescindir del uso de un disolvente, y -- llevar a cabo la reacción en la masa fundida de los reactivos.

20

La temperatura de reacción puede variar; normalmente está comprendida entre 80 y 160°C.

25

Las aminas primarias y secundarias se emplean, preferiblemente, en una proporción de por lo menos 2 moles de amina por 1 mol de 7-halógeno-alcoholo-8-bencilteofilina, o en una proporción de 1 mol de amina por 1 mol de 7-halógeno-alcoholo-bencilteofilina, en presencia de un exceso de carbonato de sodio o potasio anhidro.

30

Los hidratos de halogenuro obtenidos se pueden convertir en bases libres de la forma usual.



256788

La invención se ilustra todavía por los siguientes ejemplos:

Ejemplo I.- Preparación del clorhidrato de 7-(N-beta-hidroxi-etilaminoetil)-8-bencilteofilina (fórmula II)

Una mezcla de 3,75 g. de 7-(beta-bromoetil)-8-bencilteofilina, 1,2 cc. de etanolamina y 1,25 cc. de etanol absoluto, se mantiene en ebullición a reflujo, durante 24 horas, mientras se agita. A continuación se añade ácido clorhídrico diluido y cloroformo y se separa la capa acuosa de la capa orgánica. Se alcaliniza esta solución acuosa y se separa del cloroformo. La solución cloroformica se seca, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtiene un residuo oleoso, que cristaliza al añadir éter de petróleo, produciendo microcristales blancos. El clorhidrato de esta base, que se prepara en condiciones normales, funde a 219 - 220°C (etanol) y contiene una molécula de agua.

Ejemplo II.- Preparación del clorhidrato de 7-(N-beta-hidroxi-etilaminoetil)-8-bencilteofilina (fórmula II)

Se mantiene a reflujo, durante 43 horas, una mezcla de 3,75 g. de 7-(beta-bromoetil)-8-bencilteofilina, 1,8 cc. de etanolamina y 20 cc. de xileno.

La mezcla se trata como se describe en el ejemplo 1. Se obtiene, con un rendimiento del 90%, el clorhidrato



250788
del compuesto de la fórmula II, que funde a 219-220°C, después de una recristalización en etanol.

5. Ejemplo III.- Preparación del clorhidrato de 7-(N-metil-N-beta-hidroxietilamino-etil)-8-bencilteofilina. (fórmula III)

10 Una mezcla de 2,75 g. de 7-(beta-bromoetil)-8-bencilteofilina, 1,5 g. de N-metil-etanolamina y 10 cc. de metil-etil-cetona, se mantiene en ebullición durante 24 horas, mientras se agita.

15 Obteniéndose, a continuación, siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo I, 3 g. de clorhidrato de 7-(N-metil-N-beta-hidroxietilaminoetil)-8-bencilteofilina, que contiene una molécula de agua, y que funde a 195,5-197°C (etanol).

20 Ejemplo IV.- Preparación del clorhidrato de 7-(N-etil-N-beta-hidroxietilaminoetil)-8-bencilteofilina (fórmula IV)

25 Una mezcla de 127,5 g. de 7-(beta-cloroetil)-8-bencilteofilina, 68,5 g de N-etil-etanolamina y 125 cc. de xileno, se mantiene en ebullición a reflujo, durante 24 horas.

Si siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo I, se obtienen microcristales blancos, que funden a 80-80,5°C.

30 El rendimiento de clorhidrato de 7-(N-etil-N-hidroxietilaminoetil)-8-bencilteofilina, el cual funde a ---



2607

185°-186°C y es muy soluble en agua, es de 108 g.

5
Ejemplo V.- Preparación del clorhidrato de 7-(N-etil-N-
beta-hidroxi-etilaminoetil)-8-bencilteofilina
(fórmula IV)

10 Una mezcla de 3,75 g. de 7-(beta-bromoetil)-8-bencilteofilina, 2 cc. de N-etil-etanolamina y 5 cc. de xileno, se mantiene en ebullición a reflujo, durante 24 horas.

Se obtienen, por el procedimiento de acuerdo con el ejemplo I, 2 g. de clorhidrato de 7-(N-etil-N-beta-hidroxi-etilaminoetil)-8-bencil-teofilina, el cual funde a 185-186°C.

15
Ejemplo VI.-Preparación del clorhidrato de 7-(N-bis-beta-
-hidroxi-etilaminoetil)-8-bencil-teofilina, --
(fórmula V)

20 Una mezcla de 3,35 g de 7-(beta-cloroetil)-8-bencil-teofilina, 2,1 g. de dietanolamina y 10 cc. de xileno, se mantiene a reflujo, a su punto de ebullición, durante 24 horas.

25 Siguiendo el método descrito en el ejemplo I, se obtienen 3 g. de clorhidrato de 7-(bis-beta-hidroxi-etilaminoetil)-8-bencilteofilina, que funde a 156°C.

30
Ejemplo VII.- Preparación del clorhidrato de 7-(N-beta-
hidroxipropilaminoetil)-8-bencil-teofilina
(fórmula VI)

260788



Una mezcla de 3,35 g. de 7-(beta-cloroetil)-8-bencilteofilina, 2 g. de isopropanolamina y 10 cc. de xileno, se mantiene en ebullición a reflujo, durante 24 horas, mientras se agita.

5 Utilizando el procedimiento indicado en el ejemplo I, se obtienen 3 g. de clorhidrato de 7-(beta-hidroxipropilaminoetil)-8-bencilteofilina, que funde a 234-234,5°C.

10 Ejemplo VIII.- Preparación de clorhidrato de 7-(N-alfa-
dimetil-beta-hidroxietilaminoetil)-8-ben-
cilteofilina (fórmula VII)

15 Una mezcla de 3,35 g. de 7-(beta-cloroetil)-8-bencilteofilina, 2,25 g. de 2-metil-2-amino-1-propanol y 10 cc. de xileno, se mantiene en ebullición a reflujo, durante 24 horas, mientras se agita.

20 El procedimiento seguido a continuación está de acuerdo con el ejemplo I, y se obtienen 2,15 g. de clorhidrato de 7-(alfa-dimetil-beta-hidroxietilaminoetil)-8-bencilteofilina, que funde a 224-225°C.

25 Ejemplo IX.- Preparación del clorhidrato de 7-(N-metil-N-
-alfa-metil-beta-hidroxietilaminoetil)-8-
bencilteofilina (fórmula VIII).

Se mantienen en ebullición a reflujo, durante 5 horas, mientras se agita, 5 g. de 7-(beta-cloroetil)-8-bencilteofilina, 5 g. de efedrina y 30 cc. de xileno.

30 Siguiendo, a continuación, el procedimiento de acuerdo con el ejemplo I, se obtiene el clorhidrato de -



256788

7-(N-metil-N-alfa-metil-beta-fenil-beta-hidroxi-etilami-
noetil)-8-bencilteofilina, que funde a 226-228°C con des-
composición.

5
Ejemplo X.- Preparación del clorhidrato de 7-(N-etil-N-
beta'-hidroxi-etil-gamma-aminopropil)-8-ben-
cilteofilina (fórmula IX)

10 Se pone a reflujo, durante 24 horas, una mezcla de
3,4 g. de 7-(gamma-cloropropil)-8-bencilteofilina, 1,1 g.
de N-etiletanolamina, 2,5 g. de carbonato potásico anhi-
dro y 25 cc. de xileno anhidro. A continuación, se sigue
el procedimiento de acuerdo con el ejemplo I. El produc-
to deseado se obtiene con un buen rendimiento, y presen-
ta un P.F. de 165-168°C, después de recristalización en
15 metiletilcetona.

Ejemplo XI.- Preparación de clorhidrato de 7-(N-etil-N-
beta'-hidroxi-etil-delta-aminobutil)-8-ben-
cilteofilina (fórmula X)

20 Se pone a reflujo durante 24 horas, mientras se a-
gita, una mezcla de 3,6 g. de 7-(delta-clorobutil)-8-ben-
cilteofilina, 1,1 cc. de N-etiletanolamina, 1,75 g. de -
carbonato potásico anhidro y 25 cc. de xileno anhidro.

25 A continuación, siguiendo el procedimiento de ---
acuerdo con el ejemplo I, se obtiene el producto deseado,
con un buen rendimiento y un P.F. de 143-145°C, después
de recristalización en metiletilcetona.



266788

Ejemplo XII.- Preparación del clorhidrato de 7-(N-etil-N
-beta'-hidroxietil-beta-metil-gamma-amino-
propil)-8-bencilteofilina (fórmula XI)

5 Se pone a reflujo, durante 24 horas, una mezcla de
3 g. de 7-(beta-metil-gamma-cloropropil)-8-bencilteofilina,
1,75 cc. de etiletanolamina, 2 g. de carbonato potásico
anhidro y 25 cc. de xileno.

10 A continuación, se sigue el procedimiento de acuerdo
con el ejemplo I. Se obtiene el producto deseado con
un buen rendimiento, el cual, después de recristalización
en metiletilcetona, funde a 185-187°C.

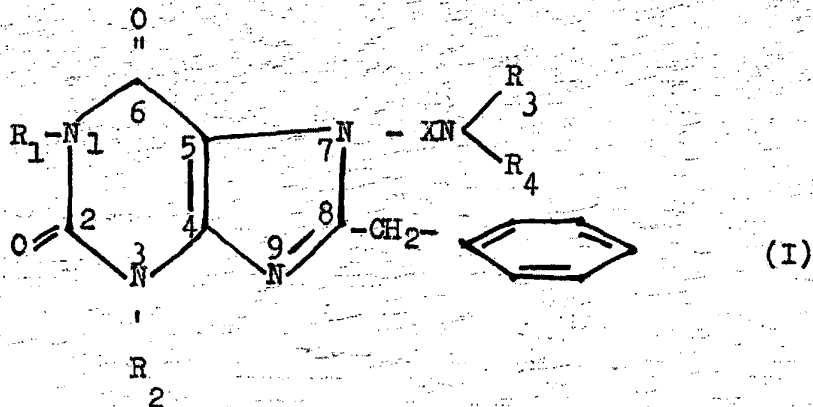
15 La presente solicitud que corresponde a la presentada
en Gran Bretaña, el 22 de Abril de 1960, bajo el número
14252/60(prov.), se acoge a los beneficios del artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan
para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

25 1º.- Un procedimiento de preparar un derivado de
8-bencil dialcohol xantina sustituido en la posición 7 y
de la fórmula general:

266788



10 donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan radicales alcohilo, R_3 representa hidrógeno o un radical alcohilo, arilo, hidroxialcohilo o hidroxialcohilarilo que puede estar sustituido en el núcleo, R_4 representa un radical hidroxialcohilo y X representa un grupo alcohileno y las sales de los mismos por adición de ácido, en el cual una 7-halógenoalcohol-8-bencil xantina se hace reaccionar con una amina que contiene por lo menos un grupo hidroxilo.

15 2º.- Un procedimiento según el punto 1º, en el cual la amina se elige del grupo que comprende las aminas primarias y secundarias.

20 3º.- Un procedimiento según el punto 1º, en el cual se usa una proporción de por lo menos dos moles de amina por un mol de 7-halógeno-alcohol-8-bencil xantina.

25 4º.- Un procedimiento según el punto 1º, en el cual se usa una proporción de un mol de amina por un mol de 7-halógeno-alcohol-8-bencil xantina en presencia de un exceso de un carbonato de metal alcalino.

5º.- Un procedimiento de preparar un derivado de 8-bencil dialcohol xantina.

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

266788



Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

Arce