

20 MAY



327356

Nº 327.356

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:

LACER, S.A., Industria Químico Farmacéutica
Ibero-Alemana

entidad española, domiciliada en Cerdeña
346-350, BARCELONA, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 9-
-(BETA-AMINOETIL)-ISOTEOFILINAS"

=====

Prioridad: Solicitud de patente en Alemania
nº J 28 214 IV d/12 p del 25 mayo
1965.

Inventores: Dr. Helmer Richter y Dr. Günther
Neukamm.



327356

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a la preparación de isoteofilinas substituídas en posición 9 coleréticamente activas y nuevas que están libres de efectos secundarios. Por medio

5. del substituyente en posición 9, se desplaza el doble enlace 8,9 de las teofilinas a la posición 7,8. - - - - -

Desde hace tiempo se han utilizado la teofilina y abundante número de derivados substituídos en posición 7. Estos compuestos son activadores de la circulación, analgésicos,

10. y tienen un efecto vasodilatador coronario y diurético. - -

Se han conocido también teofilinas con una cadena lateral básica en posición 7, por ejemplo la 7-(beta-piperidinoetil)-teofilina que se describe en la literatura como un compuesto con fuerte acción analgésica, convulsiva y cardiotónica (véase A. Quevauville, H. Morin, Presse med. 61, 1480 (1953)). Por otra parte, la 7-(beta-isopropilaminopropil)-teofilina presenta, además de una acción dilatadora coronaria, un efecto diurético (véase E. Busch, H. Langecker, Arch. exptl. Pathol. Pharmacol. Naunyn-Schmiedeberg's 230, 194 (1957)). - - - - -

15.

20.

Hasta ahora, no se han conocido efectos coleréticos, por lo que se refiere a la teofilina y a sus derivados. - -

327356

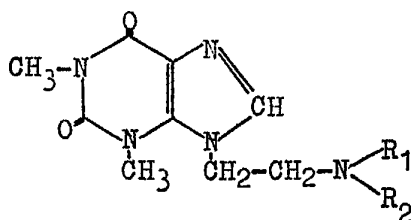


Contrariamente al gran número de derivados de teofilina sustituidos en posición 7, se conocen solamente pocos compuestos de isoteofilinas sustituidas en posición 9, por ejemplo la 9-metil-isoteofilina designada en la literatura como 1,3,9-trimetilxantina (Véase H. Biltz y K. Strufe, Liebigs Ann. Chem. 432, 223 (1921)). Hasta ahora no se han descrito isoteofilinas con cadena lateral básica en posición 9.

Se ha puesto de manifiesto ahora que las 9-(beta-aminoetil)-isoteofilinas tienen efectos coleréticos con muy bajas toxicidades y que estos compuestos están completamente exentos de otros efectos farmacológicos. Así, no presentan ningunos efectos secundarios indeseables. Por lo tanto, no tienen tampoco los componentes diuréticos que presentan los coleréticos conocidos, ni tienen ninguna acción convulsiva, característica especial de las citadas 7-aminoalquilteofilinas. Tal efecto secundario excluiría su empleo como colerético.

Como las conocidas 7-aminoalquilteofilinas se presentan como compuestos altamente activos con propiedades convulsivas y diuréticas, no podía preverse que las nuevas 9-(beta-aminoetil)-isoteofilinas fueran farmacológicamente indiferentes con la excepción de la acción colerética.

La estructura de las nuevas isoteofilinas coleréticamente activas corresponde a la fórmula general:



327356



20 M

en donde R₁ y R₂ representan átomos de hidrógeno, radicales alquilo, hidroxialquilo o, unido con el átomo de nitrógeno, un resto heterocíclico substituído o no substituído que puede contener a su vez otro heteroátomo. - - - - -

5. Las nuevas isoteofilinas se obtienen a partir de 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilos, convenientemente substituídos, de la forma siguiente: - - - - -

- a) o por condensación de 1,3-dimetil-4-(beta-hidroxiethylamino)-5-aminouracilo con sulfuro de carbono y ciclación a 8-mercapto-9-(beta-hidroxiethyl)-isoteofilina, desulfurando luego el mercapto compuesto preferentemente con níquel Raney, y transformación de la 9-(beta-hidroxiethyl)-isoteofilina con haluros de ácidos inorgánicos a 9-(beta-halogenoethyl)-isoteofilinas, las cuales entonces se hacen reaccionar con aminas de la fórmula general:



en donde R₁ y R₂ tienen el significado mencionado anteriormente;

- b) o por condensación de 1,3-dimetil-4-(beta-hidroxiethylamino)-5-aminouracilo con formamida o sus derivados substituídos en el grupo amido y ciclación a 9-(beta-hidroxiethyl)-isoteofilina y procediendo luego con la 9-(beta-hidroxiethyl)-isoteofilina análogamente al método (a);
- c) o por condensación de 1,3-dimetil-4-(beta-hidroxiethylamino)-5-aminouracilo con ortoésteres de ácido fórmico y

327356

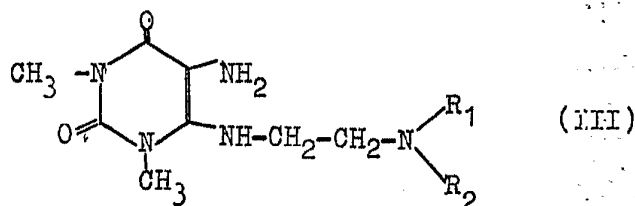
20



ciclación y transformando luego la 9-(beta-hidroxi-etil)-isoteofilina, también según el método (a);

d) o por condensación de los 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilos sustituidos de la fórmula general:

5.



-en donde R₁ y R₂ tienen el significado anteriormente mencionado- con sulfuro de carbono y ciclación a 8-mercapto-9-(beta-aminoetil)-isoteofilinas y desulfurando

10.

luego el mercapto compuesto, preferentemente con níquel Raney;

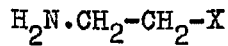
e) o por condensación de 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilo de la fórmula general III con formamida o sus derivados sustituidos en el grupo amido y ciclación;

f) o por condensación de 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilo de la fórmula general III con ortoésteres de ácido fórmico bajo cierre de anillo. - - - - -

Las sustancias de partida necesarias, es decir los 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilos sustituidos en posición 4, se preparan preferentemente a partir de 1,3-dimetil-4-cloruracilo. El 1,3-dimetil-4-cloruracilo puede obtenerse, por ejemplo, según W. Pfeleiderer y K.H. Schündehütte (véase Liebig's Ann. Chem. 612, 158 (1958)). Este compuesto se hace reaccionar con aminas de la fórmula general:



327356



(IV)

en donde X es un grupo hidroxilo o un radical amina $-N \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$,

en donde R_1 y R_2 tienen el significado mencionado anteriormente. El resultante 1,3-dimetil-4-aminouracilo substituí-

5. do se nitrosa formándose el nitroso derivado en posición 5 y luego se transforma por reducción en los 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilos substituídos. - - - - -

Los ejemplos incluyen un sistema operativo para reali-
10. zar esta serie de reacciones, sistema que debe considerarse como no limitativo del ámbito de protección de esta solici- tud. - - - - -

Entre las 9-(beta-aminoetil)-isoteofilinas, la 9-(beta-
15. piperidinoetil)-isoteofilina se distingue especialmente por su acción eficaz y segura. El compuesto puede utilizarse en forma de la base libre o de una sal, tal como el mono- clorhidrato. - - - - -

La toxicidad (LD_{50}) de la 9-(beta-piperidinoetil)-iso-
20. teofilina es de más de 500 mg/kg, con administración intra- venosa en ratones. El valor medio del aumento de coléresis en ratas hembra era del 40 % (valor obtenido en 13 ensayos) después de administración intraduodenal de 100 mg de 9-(be- ta-piperidinoetil)-isoteofilina. - - - - -

Igualmente, se ensayó la diuresis en ratas hembra. Una
25. dosis de 100 mg de 9-(beta-piperidinoetil)-isoteofilina ad- ministrada intragástricamente no tuvo ningún efecto, mientras



327356

que una dosis de 50 mg de teofilina aumentó la excreción de orina (micción) a la cantidad triple, siendo idénticas las condiciones de ensayo. - - - - -

5. La 7-(beta-piperidinoetil)-teofilina conocida por la literatura se ensayó con fines de comparación con respecto a la acción colerética. Una dosis de 50 mg administrada intraduodenalmente no tuvo efecto colerético pero provocó espasmos en algunos casos; 100 mg por vía intraduodenal causaron espasmos clónicos de modo que el ensayo se hizo imposible. - - - - -

10. Comparadas con ácido dehidrocólico, un colerético comercial, las 9-(beta-aminoetil)-isoteofilinas tienen una acción más débil. Por lo que se refiere a la eficacia, 50 mg de ácido dehidrocólico son equivalentes a 100 mg de 9-(beta-piperidinoetil)-isoteofilina. Sin embargo, el ácido dehidrocólico tiene la desventaja de un colerético que no actúa selectivamente. Como efecto secundario, manifiesta un fuerte componente diurético que no es deseable a no ser que haya al mismo tiempo necesidad de un diurético. - - - - -

20. Las nuevas 9-(beta-aminoetil)-isoteofilinas son, también, en algunos casos solubles en agua como bases. Si la solubilidad en agua es demasiado baja, es posible preparar sales de estas bases que posean la suficiente solubilidad en agua. Todas las bases libres se disuelven en la cantidad equivalente de ácido clorhídrico, formando una solución del monoclórhidrato. Las nuevas isoteofilinas se utilizan como bases, en forma de clorhidratos o como sales de otros ácidos que sean farmacológicamente inocuos. - - - - -

20 MAY



327356

Los ejemplos siguientes explican la invención sin, por
ello, limitarla. - - - - -

Ejemplos

9-(beta-piperidinoetil)-isoteofilina

5. Preparación de la sustancia de partida: 1,3-dimetil-4-
-(beta-hidroxi-etilamino)-5-aminouracilo. - - - - -

Se mezclan, a temperatura ambiente, 61 g de 1,3-dimetil-
4-clorouracilo con 90 cm³ de etanolamina. Al final de la reac-
ción, se diluye con 60 cm³ de etanol. El 1,3-dimetil-4-hidroxi-
10. etilaminouracilo formado se filtra a vacío y se lava a continua-
ción con acetona. Rendimiento 54 g. Punto de fusión 180-181°C
a partir de etanol. - - - - -

- Se disuelven 54 g de 1,3-dimetil-4-hidroxi-etil-aminou-
racilo en 450 cm³ de agua bajo adición de 20,3 g de nitrito
15. de sodio. Se enfría la solución y se añaden lentamente, gota
a gota, 52 cm³ de acético glacial y después de terminada la a-
dición se sigue la agitación durante 1 hora. El compuesto
nitroso formado aparece en forma de agujas rojo violetas, que
se separan por filtración a vacío lavándose posteriormente con
20. acetona. Rendimiento 36 g. - - - - -

- Se hidrogenan catalíticamente en aparato de agitación
36 g de 1,3-dimetil-4-hidroxi-etilamino-5-nitroso-uracilo en
300 cm³ de metanol con níquel Raney, a temperatura ambien-
te. Después de 2 horas, el hidrógeno absorbido corresponde
25. a 2 mol de H₂. Entonces se separa del catalizador y se eva-
pora el disolvente a vacío por lo que el 1,3-dimetil-4-hi-
droxi-etilamino-5-aminouracilo queda como un jarabe coloreado.

327356

20 MAR



do amarillo-pardo. Para las demás reacciones, se utiliza el producto bruto. Análogamente, se obtienen otras sustancias de partida haciendo reaccionar, en la primera etapa, el 1,3-dimetil-4-cloruracilo con etilendiaminas en vez de etanolaminas. - - - - -

5.

Se disuelven 34 g de 1,3-dimetil-4-(beta-hidroxietilamino)-5-aminouracilo bruto (obtenidos a partir de 36 g de 1,3-dimetil-4-hidroxietilamino-5-nitroso-uracilo) en 60 cm³ de piridina, se añaden 20 cm³ de sulfuro de carbono y se calienta a reflujo a 70°C durante 4 horas. Se deja enfriar y se evapora a vacío, se trata al residuo con éter y se filtra a vacío. La 8-mercapto-9-(beta-hidroxietil)-isoteofilina de color pardo se disuelve en solución diluida de sosa, calentando ligeramente. Entonces se acidula ligeramente, precipitando el producto que se filtra a vacío y se lava después con metanol. Punto de fusión 248-249°C, rendimiento 23 g. - - - - -

10.

15.

Se calientan a ebullición y reflujo durante 5 horas 23 g de 8-mercapto-9-(beta-hidroxietil)-isoteofilina en 500 cm³ de agua con 50 g de níquel Raney (peso en húmedo). Luego se filtra la mezcla en caliente y se hierve intensamente el níquel Raney separado otra vez con 150 cm³ de agua. De la solución acuosa clara, cristaliza por enfriamiento la 9-(beta-hidroxietil)-isoteofilina en forma de largas agujas sedosas y blancas. Punto de fusión 271-273°C, rendimiento 16,2 g. - - - - -

20.

25.

Se calientan durante 4 horas, a reflujo, 16 g de 9-(be-

327356



- ta-hidroxietyl)-isoteofilina en 200 cm³ de cloruro de tioni-
lo. A continuación se evapora a sequedad en vacío. El re-
siduo se recoge con unos 50 cm³ de agua y se neutraliza e-
xactamente con lejía de sosa 2N. Se calienta entonces a e-
bullición y se filtra obteniéndose una solución límpida.
5. Cuando se enfría, cristaliza la 9-(beta-cloretil)-isoteofi-
lina en forma de gruesas agujas blancas. Punto de fusión
191°C, rendimiento 14 g. - - - - -
10. Se calientan durante 8 horas a 130°C 10 g de 9-(beta-
cloretil)-isoteofilina en 200 cm³ de n-butanol con 20 cm³
de piperidina. Se deja enfriar en nevera, se filtra a vacío
el precipitado y se suspende en un poco de lejía de sosa 2N.
La suspensión se agita tres veces sucesivas con 100 cm³ de
cloroformo cada vez. Se seca la fase clorofórmica con carbo-
nato potásico y se evapora a vacío. Se trata el residuo con
15. un poco de benzol, se filtra a vacío y se lava finalmente
con éter. Rendimiento 7 g. Después de recristalización, la
9-(beta-piperidinoetil)-isoteofilina tiene un punto de fusión
de 235-238°C. - - - - -
20. Para la preparación de monoclórhidrato, se mezcla la
base libre con la cantidad equivalente de ácido clorhídrico
N/10 y se agita hasta disolución completa. Se evapora en el
evaporador rotativo bajo vacío a sequedad. El residuo puede
recristalizarse con etanol o isopropanol. El monoclórhidra-
to precipita del etanol en agujas que contienen 1 mol de a-
gua de cristalización. Punto de fusión 241-243°C. - - - - -
- 25.

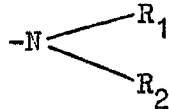
Según la invención, pueden prepararse también, por e-

327356

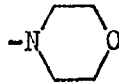


jemplo, los siguientes compuestos: - - - - -

Grupo sustituyente



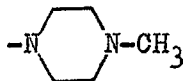
Punto de fusión



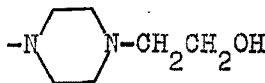
233° - 235°C



211° - 213°C



214° - 218°C



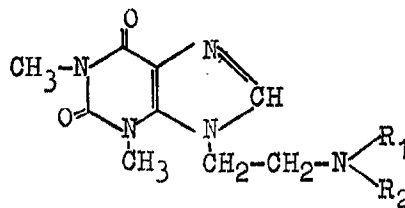
175° - 178°C

N O T A

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 la preparación de 9-(beta-aminoetil)-isoteofilinas, de la fórmula general:



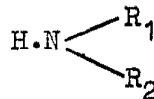


327356

en donde R₁ y R₂ son átomos de hidrógeno, radicales alquilo, hidroxialquilo o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un resto heterocíclico sustituido o no sustituido que puede contener a su vez otro heteroátomo, caracterizado porque

5. a partir de 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilos, convenientemente sustituidos, se opera por condensación de 1,3-dimetil-4-(beta-hidroxietilamino)-5-aminouracilo con sulfuro de carbono y ciclación a 8-mercapto-9-(beta-hidroxietil)-isoteofilina, desulfurando luego el mercapto compuesto preferentemente

10. con níquel Raney, y transformación de la 9-(beta-hidroxietil)-isoteofilina con haluros de ácidos inorgánicos a 9-(beta-halogenoetil)-isoteofilinas, las cuales entonces se hacen reaccionar con aminas de la fórmula general:



15. en donde R₁ y R₂ tienen el significado mencionado anteriormente. -----

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 9-(BETA-AMINOETIL)-ISOTEOFILINAS". -----

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

BARCELONA, 20 MAYO 1966

B. A. M. CURELL SUÑOL