



337840

Nº 337.840

PATENTE DE INVENCION

---

---

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 OBTENER 9-(BETA-AMINO-E  
TIL)-ISOTROPILINAS"

=====

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

Nota: como división y con prioridad de la solicitud  
de patente de invención nº 327.356 del 20 ma-  
yo 1966.



337840

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, 1430

15. (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

20. (1957)). - - - - -

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



10 MAR

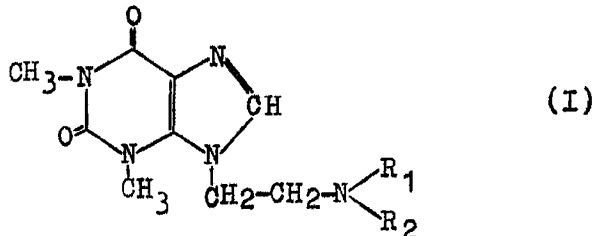
# 337840

Contrariamente al gran número de derivados de teofilina substituídos en posición 7, se conocen solamente pocos compuestos de isoteofilinas substituídas 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:



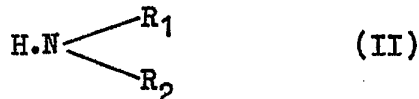


337840

en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> 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-hidroxietilamino)-5-aminouracilo con sulfuro de carbono y ciclación a 8-mercapto-9-(beta-hidroxietil)-isoteofilina, desulfurando luego el mercapto compuesto preferentemente 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



en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado mencionado anteriormente;

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

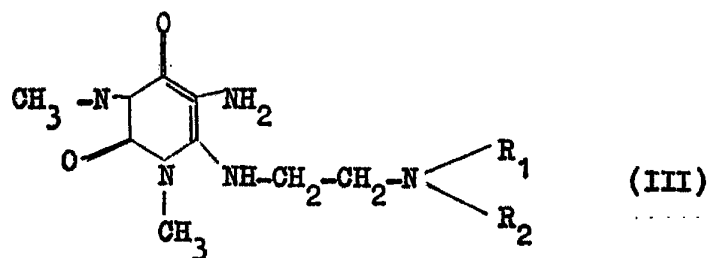


337840

10

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

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



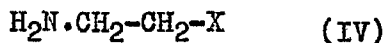
5. -en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado anteriormente  
mencionado- con sulfuro de carbono y ciclación a 8-mer-  
capto-9-(beta-aminoetil)-isoteofilinas y desulfurando  
luego el mercapto compuesto, preferentemente con níquel  
Raney;
10. e) o por condensación de 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilo 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. - - - - -
- 15.

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-clo-  
ruracilo. El 1,3-dimetil-4-cloruracilo puede obtenerse, por  
ejemplo, según W. Pfleiderer y K.H. Schünderhütte (véase Lie-  
bigs Ann. Chem. 612, 158 (1958)). Este compuesto se hace  
reaccionar con aminas de la fórmula general:

20.



337840



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

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 realizar esta serie de reacciones, sistema que debe considerarse  
10. como no limitativo del ámbito de protección de esta solicitud. - - - - -

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

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

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

337840



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. - - - - -

15. 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 monoclorhidrato. Las nuevas isoteofilinas se utilizan como bases, en forma de clorhidratos o como sales de otros ácidos que sean farmacológicamente inocuos. - - - - -

337840



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-hidroxietilamino)-5-aminouracilo. - - - - -

Se mezclan, a temperatura ambiente, 61 g de 1,3-dimetil-4-cloruracilo con 90 cm<sup>3</sup> de etanolamina. Al final de la reacción, se diluye con 60 cm<sup>3</sup> de etanol. El 1,3-dimetil-4-  
10. -hidroxi-etilaminouracilo formado se filtra a vacío y se lava a continuación con acetona. Rendimiento 54 g. Punto de fusión 180-181°C a partir de etanol. - - - - -

15. Se disuelven 54 g de 1,3-dimetil-4-hidroxietil-aminouracilo en 450 cm<sup>3</sup> de agua bajo adición de 20,3 g de nitrito de sodio. Se enfría la solución y se añaden lentamente, gota a gota, 52 cm<sup>3</sup> de acético glacial y después de terminada la adición 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 acetona. Rendimiento 36 g. - - - - -  
20.

25. Se hidrogenan catalíticamente en aparato de agitación 36 g de 1,3-dimetil-4-hidroxietilamino-5-nitroso-uracilo en 300 cm<sup>3</sup> de metanol con níquel Raney, a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el hidrógeno absorbido corresponde a 2 mol de H<sub>2</sub>. Entonces se separa del catalizador y se evapora el disolvente a vacío por lo que el 1,3-dimetil-4-hidroxietilamino-5-aminouracilo queda como un jarabe coloreado.

337840 10



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 cm<sup>3</sup> de piridina, se añaden 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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-



337840

ta-hidroxietil)-isoteofilina en 200 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo. A continuación se evapora a sequedad en vacío. El residuo se recoge con unos 50 cm<sup>3</sup> de agua y se neutraliza exactamente con lejía de sosa 2N. Se calienta entonces a ebullición y se filtra obteniéndose una solución límpida.

5. Cuando se enfría, cristaliza la 9-(beta-cloretil)-isoteofilina en forma de gruesas agujas blancas. Punto de fusión 191°C, rendimiento 14 g. - - - - -

Se calientan durante 8 horas a 130°C 10 g de 9-(beta-cloretil)-isoteofilina en 200 cm<sup>3</sup> de n-butanol con 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de cloroformo cada vez. Se seca la fase clorofórmica con carbonato potásico y se evapora a vacío. Se trata el residuo con 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. - - - - -

10.

15.

Para la preparación de monoclóhidrato, 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 monoclóhidrato precipita del etanol en agujas que contienen 1 mol de agua de cristalización. Punto de fusión 241-243°C. - - - - -

20.

25.

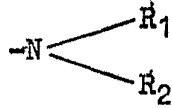
Según la invención, pueden prepararse también, por ejemplo, los siguientes compuestos: - - - - -



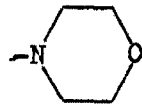
337840

10

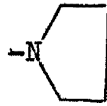
Grupo substituyente



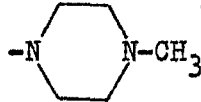
Punto de fusión



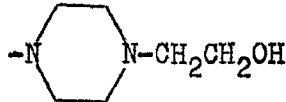
233° - 235°c



211° - 213°c



214° - 218°c

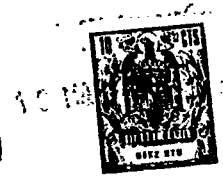


175° - 178°c

La descripción que precede se corresponde a la presentada en Alemania con fecha 25 mayo 1965, bajo el nº J 28 214 IV d/12 p, y la presente solicitud se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y constituye una solicitud divisionaria de la presentada en España con fecha 20 mayo 1966, bajo el nº 327,356. - - - - -

N O T A

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

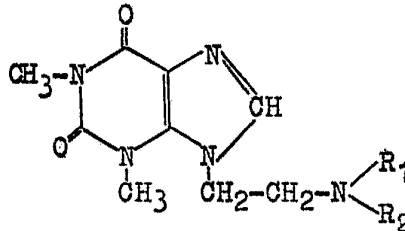


337840

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para obtener 9-(beta-aminoetil)-isoteofilinas, de la fórmula general:

5.



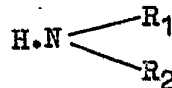
en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son átomos de hidrógeno, radicales alquilo, hidroxialquilo o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un resto heterocíclico sustituido o no sustituido que puede contener a su vez otro heteroátomo, caracterizado porque

10.

a partir de 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilos, convenientemente sustituidos, se opera por condensación de 1,3-dimetil-4-(beta-hidroxiethylamino)-5-aminouracilo con formamida o sus derivados sustituidos en el grupo amido y ciclación a 9-(beta-hidroxiethyl)-isoteofilina, y transformación de la

15.

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:



20.

en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado mencionado anteriormente. - - - - -

2.- "PROCEDIMIENTO PARA OBTENER 9-(BETA-AMINOETIL)-ISOTEOFILINAS". - - - - -



337840

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

MADRID, 10 MAR 1951

P. A. M. CURELL SUÑOL