



385302

22 00

COLOMBIA
DE COL A61
D K

385302

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de LABORATORIOS MIQUEL, S. A, entidad española,
domiciliada en Barcelona, calle Viladomat, 71, por "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS TRISUBSTITUIDOS
DE ETILENDIAMINA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la obtención de derivados trisubstituidos de
la etilendiamina con propiedades farmacológicas valiosas.

- Algunos de estos compuestos actúan sobre el sis-
tema nervioso central, seguramente a través de los llama-
dos "receptores de triptamina", es decir, aquellos recep-
tores sobre los que 5-HT actúa aumentando su actividad.
En ciertos casos también se puede atribuir el mecanismo a
una acción sobre los receptores alfa-adrenérgicos (Ann.
Rev. Pharmacol. 4 43).
- 5.
- 10.

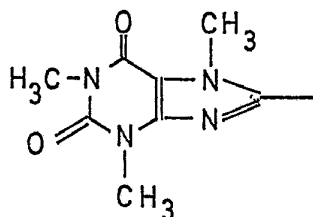
385302



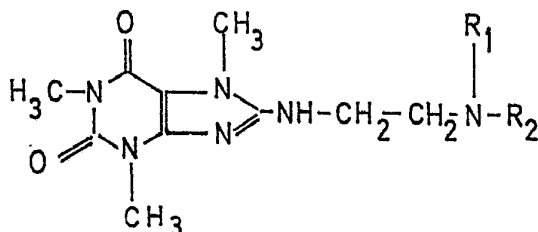
Los nuevos compuestos presentan, con respecto a sus receptores, las siguientes peculiaridades estructurales resumidas: 1ª.- Un centro básico ionizable, formado por dos nitrógenos cuya distancia ineratómica es de aproximadamente 3,6 A y el cual debe unirse con el polo aniónico del receptor, y 2ª.- Dos estructuras de interacción con el receptor a través de fuerzas de Van der Waals y cuya misión es la de reforzar el enlace amiónico.

- 5.
- 10.
- 15.

De acuerdo con la invención, el centro ionizable es el radical etilendiamino, que ha sido sometido, en sus dos nitrógenos, a las substituciones adecuadas para responder a la segunda de las condiciones mencionadas anteriormente. El substituyente de uno de los nitrógenos se ha mantenido fijo, constituido concretamente por el radical 1,3, 7-trimetil-xantinilo de fórmula



En el otro nitrógeno se ha llevado a cabo una serie de substituciones bivalentes, según se indica más adelante, de manera que se llega a los compuestos finales de la invención, que responden a la fórmula general:

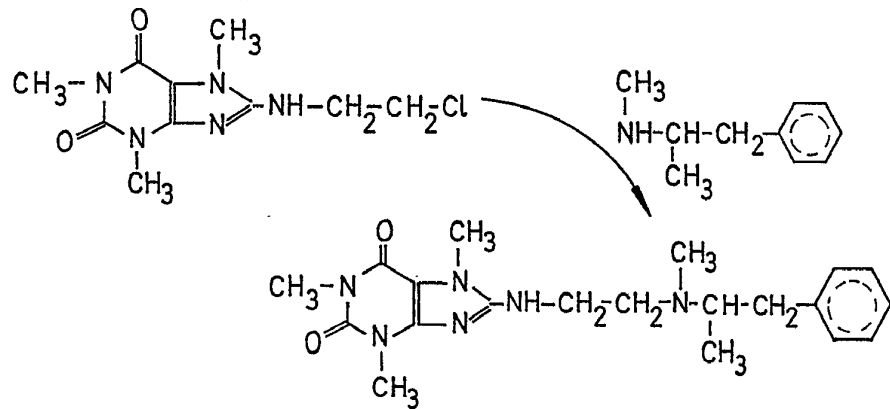




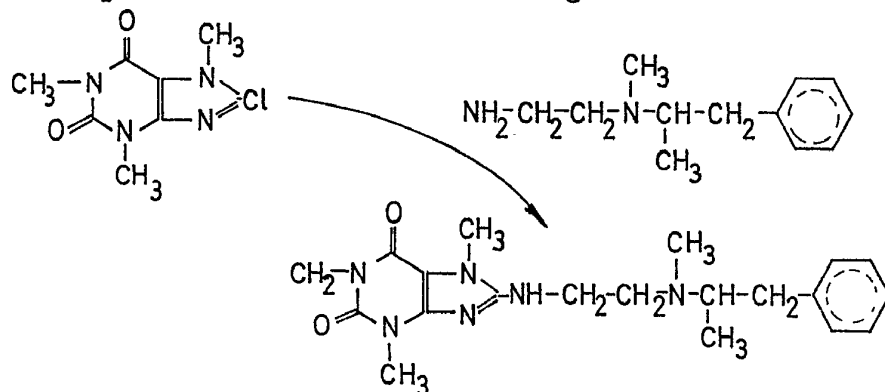
385302

5. en la cual R1 puede estar formado por un radical alquílico inferior, de 1 a 4 átomos de carbono, alilo o fenilo, y R2 puede significar un radical alicíclico de 1 a 4 átomos de carbono en su cadena recta, o fenilo, eventualmente substituídos.

Se llega a los compuestos de la invención por el hecho de hacer reaccionar cantidades equimoleculares de 8-haloetil-aminocafeína con la amina secundaria adecuada para completar la fórmula estructural indicada, en presencia de un captador de haluro de hidrógeno. La reacción responde al esquema:



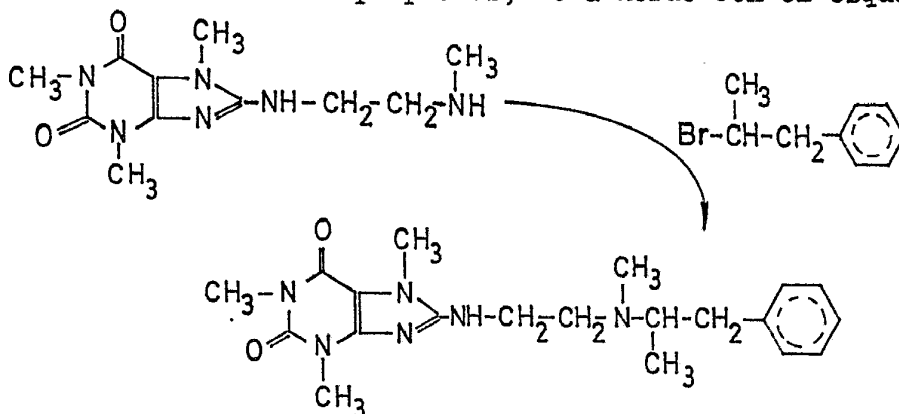
10. Un método equivalente al anterior consiste en hacer reaccionar 8-halocafeína con la etilendiamina N,N,N'-trissubstituída adecuada para completar la fórmula final, de manera que se obtiene el clorhidrato del producto final. El esquema de la reacción es el siguiente:



385302



También se llega al mismo resultado haciendo reaccionar 8-(2-metil-aminoetilamino)-cafeína con los haluros de alconilo apropiados, de acuerdo con el esquema:



5. En todos los casos la reacción puede ser llevada a cabo tanto en presencia de disolventes polares como no polares, o bien sin ellos, y los rendimientos obtenidos son generalmente satisfactorios.

10. Las sustancias intermedias precisas para el desarrollo de las síntesis descritas pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos generales que se encuentran descritas en la bibliografía química. En el caso de las aminas se ha utilizado los métodos usuales de Leuckart y de alquilación de bases de Schiff debido a las disponibilidades de materias primas.

15. La invención es detallada a continuación mediante los siguientes ejemplos, que son facilitados únicamente a título informativo y no limitativo del alcance de la misma, correspondientes a las reacciones principales del procedimiento.

385302

22.00



E J E M P L O 1.

d,l-N₁-(8-cafeinil)-N₂-metil-N₂-(2-fenilisopropil)-etilen-
diamina clorhidrato. (d,l-Fencamina clorhidrato).

5. Se calienta lentamente 19,2 g de N₁-metil-N₁-
-(2-fenilisopropil)-etilendiamina y 22,8 g de 8-clorocafeína
hasta 160-170°C y se mantiene estos límites de tempera-
tura durante veinte minutos. Se enfría hasta 70°C y se
añade 10 veces el peso del producto inicial, de alcohol
absoluto. Se enfría y filtra, obteniéndose una substancia
10. cristalina de punto de fusión 270-280°C. Es de color blan-
co y sabor amargo, bastante soluble en agua e insoluble
en disolventes orgánicos.

E J E M P L O 2 .

15. d,l-N₁-(8-cafeinil)-N₂-metil-N₂-(femilisopropil)-etilendia-
mina. (d,l-Fencamina base).

20. Se somete a reflujo, durante un periodo de siete
horas, una solución de 48 g de N-metil-N-(2-fenilisopropil)-
-amina en 440 ml de alcohol metílico y 21,8 g de carbonato
potásico, con 88,5 g de 8-(2-cloroetilamino)-cafeína. Se
filtra el cloruro potásico formado y se enfría la solución.
Los cristales formados son filtrados y se obtiene 95 g de
un producto de punto de fusión 148-150°C. Se recrystaliza
de etanol de 96% y se obtiene una substancia de punto de
fusión 150-152°C.

25. Se trata de un producto cristalino, blanco, in-
soluble en agua y muy soluble en cloroformo, tetracloroe-
tano, dicloroetano, y piridina, algo soluble en metanol,
benceno, y etanol, insoluble en éter de petróleo, hexano

385302



y etiléter. Su picrato tiene un punto de fusión de 227-228°C.

E J E M P L O 3.

5. d,l-N₁-(8-cafeinil)-N₂-metil-N₂-(2-fenilisopropil)-etilen-diamina. (d,l-Fencamina base).

Se refluye durante ocho horas 0,25 mol de N₂-metil-N₁-(8-cafeinil)-etilendiamina con 0,25 mol de bromuro de 2-fenilisopropilo en 700 ml de etanol, junto con 0,15 mol de carbonato potásico anhidro. Se filtra en caliente el producto precipitado, y de los líquidos cristaliza, previa ligera concentración, el producto con un punto de fusión de 152-153°C.

Los ejemplos descritos son representativos de los tres métodos que forman el objeto de la invención. Su equivalencia viene demostrada por el hecho de que los puntos de fusión mixtos, obtenidos de muestras preparadas por los tres métodos, tanto de clorhidrato como de base, son idénticos a las muestras obtenidas en los mismos.

Variando las sustancias de partida para la reacción que aportan a la composición final los radicales R1 y R2, se puede obtener toda una serie de especies químicas similares, de acuerdo con la enumeración de la tabla 1 que se indica más adelante. Todos los compuestos indicados en esta tabla han sido obtenidos utilizando el método descrito en primer lugar, a excepción del compuesto VIII que ha sido obtenido por los tres métodos. Los compuestos XXII, XXV y XXVI han sido preparados a fines comparativos, con el objeto de comprobar el efecto que la presencia de un

385302

220



5. centro asimétrico existente en el compuesto VIII produce sobre las propiedades farmacodinámicas de los mismos, En dicha tabla 1 los compuestos finales obtenidos en cada caso y que responden a la fórmula general indicada en la introducción, están identificados por sus fórmulas empíricas, en la columna siguiente a la que representa los substituyentes R2.

10. En la tabla 2 se indica a título de ejemplo la serie de aminas intermedias utilizadas como punto de partida para el procedimiento de la invención, con sus constantes físicas y métodos de obtención.

15. En dichas tablas, las diferentes llamadas tienen los significados siguientes: b) Base; c) Clorhidrato; p) Picrato; +) Levoderivado. El análisis elemental se ha efectuado con los productos en forma básica.

20. Los compuestos de la invención, y particularmente la especie VIII han mostrado, tanto en ensayos con animales como en clínica humana, un elevado coeficiente de actividad frente a determinados estados patológicos, según se explica en la siguiente bibliografía: "Ensayo farmacológico con un Nuevo Derivado de Etilenodiamina", Laboratorios Miquel, S. A., Instituto Miquel de Investigaciones Terapéuticas, S. A. SASTRE LAFARGA: "Estudio Clínico de la Acción del Producto Denominado ST-374; Gaceta Médica Española, nº 510, pag 96, Marzo 1969. FREXES GORDILLO y M. PAYA NICOLAU: "Consideraciones Generales y Resumen de Varios Casos Clínicos Tratados con una Nueva Driга Psicotónica (Fencamina Clorhidrato)", Medicina Española, 61, Abril 1969.



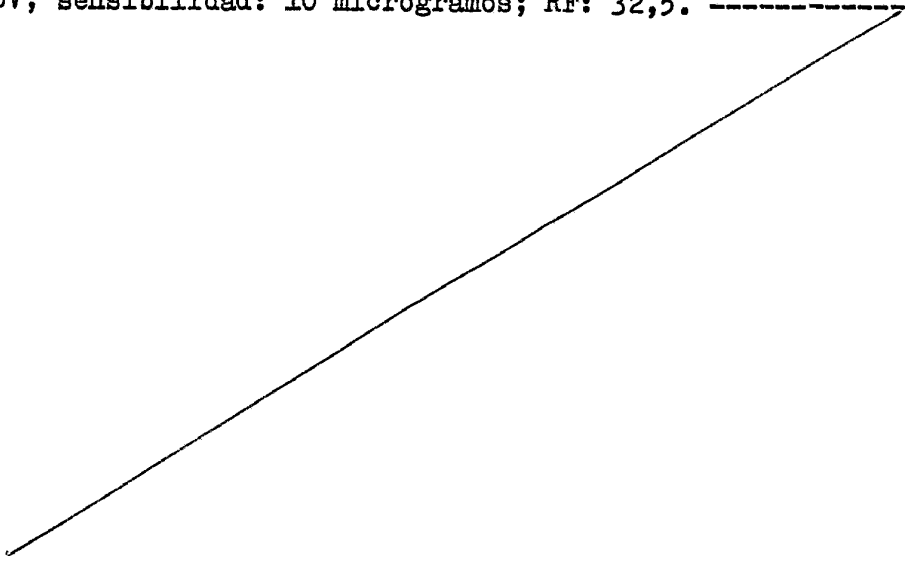
"Drugs of Today", Vol V, nº 3, 1969, pag 88-95.

Los ensayos de espectrometría IR, RMN y UV demuestran asimismo que la especie química VIII, obtenida por los tres métodos es exactamente el mismo producto.

5. Por otra parte, la presencia de un centro asimétrico en este compuesto ha permitido la síntesis de los enantiomorfos correspondientes. El procedimiento de separación se ha llevado a cabo mediante síntesis asimétrica parcial, utilizando la amina de partida ópticamente activa y mediante el método descrito en primer lugar. Para el clorhidrato, la rotación específica ha resultado ser $[\alpha]_D^{20} = 28,4$ (c = 5 , H₂O).
- 10.

La separación cromatográfica en capa fina, utilizando una fase fija de Silicagel F254 con espesor de 0,25 mm, y una fase móvil formada por N-butanol - ácido acético - agua (4:5:1), da una longitud de recorrido de 4,51cm, tiempo de recorrido: 2 h 40 min. Revelador: Luz UV; sensibilidad: 10 microgramos; RF: 32,5. -----

- 15.



385302



20070

Analisis elemental, %
Calculado Encontrado

Rendto.

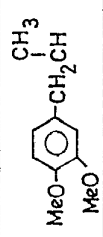
T A B L A I
Disolvente Punto de
recristal. fusion

Form. emp.

R₂

Ref R₁

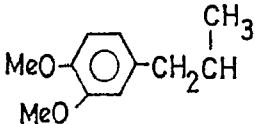
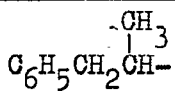
385302



Ref	R ₁	R ₂	Form. emp.	Disolvente	Punto de recristal. fusion	Rendto.	Analisis elemental, % Calculado Encontrado			
I	Me		C ₂₂ H ₃₂ O ₄ N ₆	MeOH	213-5°C p	76%	C 59,43	H 7,25	N 18,90	59,02 7,52 18,47
II	Et	"	C ₂₃ H ₃₄ O ₄ N ₆	"	125-9°C b	72%	C 60,23	H 7,47	N 18,32	59,78 7,67 18,00
III	n-Pr	"	C ₂₄ H ₃₆ O ₄ N ₆	"	126-8°C b	80%	C 60,99	H 7,67	N 17,78	60,37 7,56 17,00
IV	Iso-Pr	"	C ₂₄ H ₃₆ O ₄ N ₆	"	125-9°C b	82%	C 60,99	H 7,67	N 17,78	60,22 7,90 17,14
V	n-Bu	"	C ₂₅ H ₃₈ O ₄ N ₆	"	127-30°C b	78%	C 61,70	H 7,87	N 17,27	61,20 8,00 16,98
VI	Iso-Bu	"	C ₂₅ H ₃₈ O ₄ N ₆	"	136-9°C b	84%	C 61,70	H 7,87	N 17,27	61,20 7,56 16,96
VII	Alil	"	C ₂₄ H ₃₄ O ₄ N ₆	"	125-30°C b	40%	C 61,25	H 7,28	N 17,86	59,88 7,50 17,12
VIII	Me	<chem>Cc1ccc(C(C)C)c(OC)c1</chem>	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ N ₆	"	150-2°C b	85%	C 62,47	H 7,34	N 21,85	62,40 7,39 21,36
IX	Alil	"	C ₂₂ H ₃₀ O ₂ N ₆	"	151-3°C b	82%	C 64,36	H 7,81	N 20,37	63,70 7,95 19,78
X	Iso-Pr	"	C ₂₂ H ₃₂ O ₂ N ₆	"	178-80°C b	78%	C 74,04	H 7,81	N 20,37	63,70 7,96 19,78

385302

T A B L A

Ref	R ₁	R ₂	Form. emp.	Disolvente recristal.	Punto c fusión
I	Me		C ₂₂ H ₃₂ O ₄ N ₆	MeOH	213-
II	Et	"	C ₂₃ H ₃₄ O ₄ N ₆	"	125-
III	n-Pr	"	C ₂₄ H ₃₆ N ₆ O ₄	"	126-
IV	Iso-Pr	"	C ₂₄ H ₃₆ N ₆ O ₄	"	125-
V	n-Bu	"	C ₂₅ H ₃₈ N ₆ O ₄	"	127-
VI	Iso-Bu	"	C ₂₅ H ₃₈ N ₆ O ₄	"	136-
VII	Alil	"	C ₂₄ H ₃₄ N ₆ O ₄	"	125-
VIII	Me		C ₂₀ H ₂₈ N ₆ O ₂	"	150-
IX	Alil	"	C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₂	"	151-
X	Iso-Pr	"	C ₂₂ H ₃₂ N ₆ O ₂	"	178-

9. Bis



385302

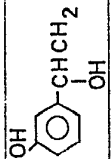


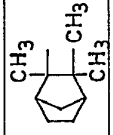
T A B L A 1

Disolvente	Punto de recristal. fusión	Rendto.	Análisis elemental, %		
				Calculado	Encontrado
MeOH	213-5°C p	76%	C	59,43	59,02
			H	7,25	7,52
			N	18,90	18,47
"	125-9°C b	72%	C	60,23	59,78
			H	7,47	7,67
			N	18,32	18,00
"	126-8°C b	80%	C	60,99	60,37
			H	7,67	7,56
			N	17,78	17,00
"	125-9°C b	82%	C	60,99	60,22
			H	7,67	7,90
			N	17,78	17,14
"	127-30°C b	78%	C	61,70	61,20
			H	7,87	8,00
			N	17,27	16,98
"	136-9°C b	84%	C	61,70	61,20
			H	7,87	7,56
			N	17,27	16,96
"	125-30°C b	40%	C	61,25	59,88
			H	7,26	7,50
			N	17,86	17,12
"	150-2°C b	85%	C	62,47	62,40
			H	7,34	7,39
			N	21,85	21,36
"	151-3°C b	82%	C	64,36	63,70
			H	7,81	7,95
			N	20,37	19,78
"	178-80°C b	78%	C	74,04	63,70
			H	7,81	7,96
			N	20,37	19,78



385302




385302

Ref	R ₁	R ₂	Form. emp.	Disolvente recristal.	Punto de fusión	Rndto.	Análisis elemental, % Encontrado		
XI	Me	$\begin{matrix} \text{H} & \text{CH}_3 \\ & \\ \text{C}_6\text{H}_5 & \text{C}-\text{CH}- \\ & \\ \text{OH} & \text{OH} \end{matrix}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$	EtOH	227-9°C c	75%	C	59,97	59,52
						H	7,04	6,58	
						N	20,98	20,36	
XII	Me	$\begin{matrix} \text{OH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}- \\ \\ \text{OH}_3 \end{matrix}$	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$	MeOH	161-5°C b	87%	C	63,29	63,00
						H	7,58	7,43	
						N	21,09	19,72	
XIII	Me		$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$	EtOH	300°C b	62%	C	56,70	55,93
						H	6,51	6,48	
						N	20,88	20,12	
XIV	Me	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$	"	158-60°C b	75%	C	60,65	60,32
						H	7,78	8,24	
						N	23,58	23,02	
XV	Me	$\begin{matrix} \text{OH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{matrix}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$	MeOH	170-2°C b	75%	C	61,59	61,01
						H	7,07	7,12	
						N	22,68	21,93	
XVI			$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$	$\text{CHCl}_3 + \text{P. et.}$	243-5°C b	85%	C	65,33	64,78
						H	5,98	6,13	
						N	20,78	20,01	
XVII	Me		$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$	Iso-PrOH	230-3°C b	79%	C	62,65	62,31
						H	8,51	8,74	
						N	20,87	20,12	
XVIII	Et-	Et-	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$	MeOH	275-6°C c	85%	C	54,52	54,01
						H	7,84	7,94	
						N	27,25	27,00	
XIX	N-Pr	n-Pr	$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$	"	266-9°C b	74%	C	57,11	56,91
						H	8,38	8,63	
						N	24,98	24,27	
XX	n-Bu	n-Bu	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$	EtOH	174-6°C b	81%	C	59,31	59,01
						H	8,84	8,97	
						N	23,05	22,84	

302

Ref	R ₁	R ₂	Form. emp.	Disolvente recristal.	Pun fus
XI	Me	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{C}-\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	C ₂₀ H ₂₈ N ₆ O ₃	EtOH	227
XII	Me	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂₁ H ₃₀ N ₆ O ₂	MeOH	161
XIII	Me	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{CHCH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₄	EtOH	300
XIV	Me	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₂	"	158
XV	Me	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}- \end{array}$	C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₂	MeOH	170
XVI			C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₂	CHCl ₃ +P.et.	243
XVII	Me	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{C} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂₁ H ₃₄ N ₆ O ₂	Iso-PrOH	230
XVIII	Et -	Et-	C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₂	MeOH	275
XIX	N-Pr	n-Pr	C ₁₆ H ₂₈ N ₆ O ₂	"	266
XX	n-Bu	n-Bu	C ₁₈ H ₃₂ N ₆ O ₂	EtOH	174

385302



Disolvente recristal.	Punto de fusión	Rndto.	Análisis elemental, %		
			Calculado	Encontrado	
EtOH	227-9°C c	75%	C H N	59,97 7,04 20,98	59,52 6,58 20,36
MeOH	161-5°C b	87%	C H N	63,29 7,58 21,09	63,00 7,43 19,72
EtOH	300°C b	62%	C H N	56,70 6,51 20,88	55,93 6,48 20,12
"	158-60°C b	75%	C H N	60,65 7,78 23,58	60,32 8,24 23,02
MeOH	170-2°C b	75%	C H N	61,59 7,07 22,68	61,01 7,12 21,93
CHCl ₃ +P.et.	243-5°C b	85%	C H N	65,33 5,98 20,78	64,78 6,13 20,01
Iso-PrOH	230-3°C b	79%	C H N	62,65 8,51 20,87	62,31 8,74 20,12
MeOH	275-6°C c	85%	C H N	54,52 7,84 27,25	54,01 7,94 27,00
"	266-9°C b	74%	C H N	57,11 8,38 24,98	56,91 8,63 24,27
EtOH	174-6°C b	81%	C H N	59,31 8,84 23,05	59,01 8,97 22,84

385302



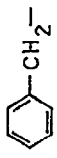
-//-

- 11 - (34)



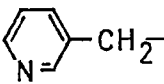

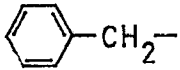
22 00

385302

Ref	R ₁	R ₂	Form. emp.	Disolvente recristal	Punto de fusión	Rndto.	Análisis elemental, %	
							Calculado	Encontrado
XXI	Iso-Pr	Iso-Pr	C ₁₆ H ₂₈ N ₆ O ₂	Bz	185-7°C b	74%	C 57,11 H 8,38 N 24,98	56,97 8,36 24,32
XXII	CH ₂ OH-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ OH-CH ₂ CH ₂ -	C ₁₄ H ₂₄ N ₆ O ₆	EtOH	144-5°C b	48%	C 49,39 H 7,10 N 24,69	48,93 7,18 24,12
XXIII	Me		C ₁₇ H ₂₃ N ₇ O ₂	MeOH	210-2°C b	73%	C 57,12 H 6,48 N 27,43	56,93 6,55 27,01
XXIV			C ₂₂ H ₂₅ N ₇ O ₂	EtOH	198-205°C b	78%	C 62,98 H 6,00 N 23,37	62,41 6,10 23,30
XXV	Morfolino	-----	C ₁₄ H ₂₂ N ₆ O ₃	"	181-3°C b	75%	C 52,16 H 6,87 N 26,07	52,08 6,95 25,80
XXVI	Piperidino	-----	C ₁₅ H ₂₄ N ₆ O ₂	"	198-200°C b	70%	C 56,23 H 7,55 N 26,13	56,12 7,68 26,12

385302

-//-

Ref	R ₁	R ₂	Form. emp.	Disolvente recristal	Pun- fu:
XXI	Iso-Pr	Iso-Pr	C ₁₆ H ₂₈ N ₆ O ₂	Bz	185.
XXII	CH ₂ OH-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ OH-CH ₂ CH ₂ -	C ₁₄ H ₂₄ N ₆ OH	EtOH	144.
XXIII	Me		C ₁₇ H ₂₃ N ₇ O ₂	MeOH	210.
XXIV			C ₂₂ H ₂₅ N ₇ O ₂	EtOH	198.
XXV	Morfolino	-----	C ₁₄ H ₂₂ N ₆ O ₃	"	181.
XXVI	Piperidino	-----	C ₁₅ H ₂₄ N ₆ O ₂	"	198.

22 000


385302

Disolvente recristal	Punto de fusión	Rndto.	Análisis elemental, %		
			Calculado	Encontrado	
Bz	185-7°C b	74%	C H N	57,11 8,38 24,98	56,97 8,36 24,32
EtOH	144-5°C b	48%	C H N	49,39 7,10 24,69	48,93 7,18 24,12
MeOH	210-2°C b	73%	C H N	57,12 6,48 27,43	56,93 6,55 27,01
EtOH	198-205°C b	78%	C H N	62,98 6,00 23,37	62,41 6,10 23,30
"	181-3°C b	75%	C H N	52,16 6,87 26,07	52,08 6,95 25,80
"	198-200°C b	70%	C H N	56,23 7,55 26,13	56,12 7,68 26,12



T A B L A 2

Ref	Método	R ₁	R ₂	R ₃	Rto.	Punto eb. bases	Punto fus. picrato
1	L	Me	MeO	MeO	41%	105/8/1mm	190-4°C
2	L	Et	MeO	MeO	32%	102-5/0,5mm	138-40°C
3	L	Pr	MeO	MeO	29%	113-5/0,7mm	130-3°C
4	L	Iso-Pr	MeO	MeO	38%	102-3/0,5mm	125-8°C
5	L	Bu	MeO	MeO	32%	110/0,5mm	138-9°C
6	L	Iso-BU	MeO	MeO	28%	105/7/0,5mm	129-31°C
7	S	Alil	MeO	MeO	20%	105-8/0,4mm	119-21°C
8	L	$\begin{matrix} Et \\ Et \end{matrix} N-CH_2-CH-$	MeO	MeO	23%	125-30/0,3mm	182-5°C
9	S	Alil	H	H	41%	92/10mm	----
10	L	Iso-Pr	H	H	38%	87-9/10mm	----

- - - - -

Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles accesorios y demás características empleadas en la puesta en práctica de la misma y que no alteren su esencialidad, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido en el espíritu de las siguientes reivindicaciones.

5.

- . -

385302

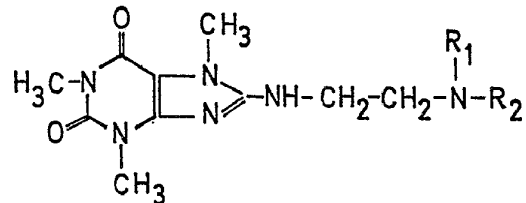


N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de derivados trisustituídos de etilendiamina, que responden a la fórmula general:

5.



10. en la cual R1 representa un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, alilo o fenilo, y R2 un radical alíciclico de 1 a 4 átomos de carbono en su cadena recta, o fenilo, eventualmente sustituidos, caracterizado esencialmente por el hecho de poner en reacción cantidades equimoleculares de 8-haloetil-aminocafeína con la amina secundaria adecuada para completar la mencionada fórmula general, en presencia de un captador de haluro de hidrógeno.

15.

20.

2. Procedimiento para la obtención de derivados trisustituídos de etilendiamina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar 8-halocafeína con la etilendiamina N,N,N'-trisustituída correspondiente al complemento de la fórmula general anterior, de manera que el producto final es obtenido en su forma clorhidrato.

25.

385302

22.00



3. Procedimiento para la obtención de derivados trisustituídos de etilendiamina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar 8-(2-metil-aminoetilamino)-cafeína con los haluros de alconilo apropiados al complemento de la fórmula general.

5.

4. Procedimiento para la obtención de derivados trisustituídos de etilendiamina.

La presente memoria descriptiva consta de catorce hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 22 de octubre de 1970

LABORATORIOS MICHEL, S. A.

p.a.

h/j: