



417506

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

L A C E R, S.A.

entidad de nacionalidad española, domici-  
liada en BARCELONA. Cerdeña. 350 relativa  
a:

"METODO PARA LA OBTENCIÓN DE ISOTEOFILI-  
NAS FARMACOLÓGICAMENTE ACTIVAS"

=====

417506

2 AGU



F.C. 3-7-75

Int. Cl.: <u>C07D, A61K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un método para la obtención de isoteofilinas farmacológicamente activas, particularmente, de isoteofilinas substituídas en posición 9 coleréticamente ac-  
 5. tivas y nuevas que están libres de efectos secundarios. Por medio del substituyente en posición 9, se desplaza el doble en lace 8,9 de las teofilinas a la posición 7,8. - - - - -

Desde hace tiempo se han utilizado la teofilina y abun-  
 dante número de derivados substituídos en posición 7. Estos  
 10. compuestos son activadores de la circulación, analgésicos, y tienen un efecto vasodilatador coronario y diurético. - - - - -

Se han conocido también teofilinas con una cadena late-  
 ral básica en posición 7, por ejemplo la 7-(beta-piperidinoetil)-  
 -teofilina que se describe en la literatura como un compuesto  
 15. 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. Pharmakol. Naunyn-Schmiedeberg's 230, 194 (1957)). - - - - -  
 20.

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

417506



2

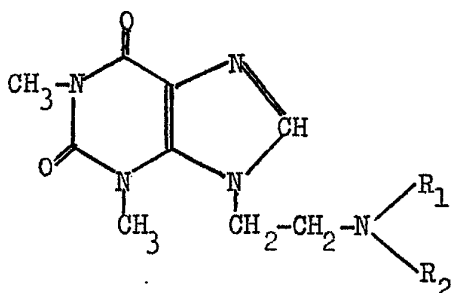
5. Contrariamente al gran número de derivados de teofilina substituídos en posición 7, se conocen solamente pocos compuestos de isoteofilinas substituídas en posición 9, por ejemplo la 9-metil-isoteofilina designada en la literatura como 1, 3,9-trimetilxantina (Véase H. Biltz y K. Strufe, Liebigs Ann.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

10. 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. - - - - -

15.

20. 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: - - - - -



(I)

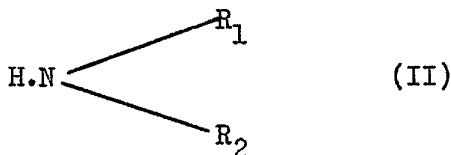
417506



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-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 hace 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-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); - - - - -

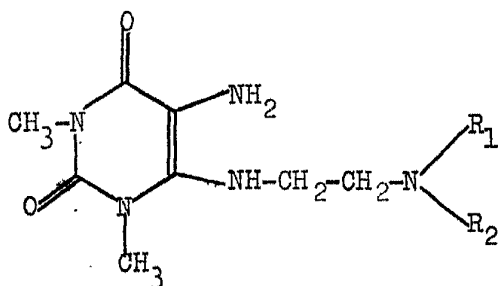
c) o por condensación de 1,3-dimetil-4-(beta-hidroxiethylamino)

417506



-5-aminouracilo con ortoésteres de ácido fórmico y ciclación y transformando luego la 9-(beta-hidroxietyl)-isoteofilina, también según el método (a); - - - - -

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



10. -en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado anteriormente mencionado- con sulfuro de carbono y ciclación de 8-mercapto-9-(beta-aminoetyl)-isoteofilinas y desulfurando 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 substituídos 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 substancias de partida necesarias, es decir los 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilos substituídos 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. Pfleiderer y K.H. Schündehütte (véase Liebigs Ann. Chem.

417506



612, 158 (1958)). Este compuesto se hace reaccionar con aminas de la fórmula general: - - - - -



en donde X es un grupo hidroxi o un radical amina  $-N \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$ ,

5. en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado mencionado anteriormente. El resultante 1,3-dimetil-4-aminouracilo sustituido se nitrosa formándose el nitroso derivado en posición 5 y luego se transforma por reducción en los 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilos sustituidos. - - - - -

10. Los ejemplos incluyen un sistema operativo para realizar esta serie de reacciones, sistema que debe considerarse 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 en forma de la base libre o de una sal, tal como el monoclórhidrato.-

15. La toxicidad ( $ID_{50}$ ) 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 en ratas hembra era del 40 % (valor obtenido en 13 ensayos) después de administración intraduodenal de 100 mg de 9-(beta-piperidinoetil)-isoteofilina.- - - - -

20. 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.

417506

L2A



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 en 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.

15. 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.

25. Todas las bases libres se disuelven en la cantidad equivalente de ácido clorhídrico, formando una solución del monoclóridato. Las nuevas isoteofilinas se utilizan como bases, en forma de clorhidratos o como sales de otros ácidos que sean farmacológicamente inocuos. - - - - -

417506



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 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-hi  
10. droxi-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. - - - - -

Se disuelven 54 g de 1,3-dimetil-4-hidroxi-etil-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. - - - - -

Se hidrogenan catalíticamente en aparato de agitación 36 g de 1,3-dimetil-4-hidroxi-etilamino-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  
25. 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-hidroxi-etilamino-

417506



5. -5-aminouracilo queda como un jarabe coloreado 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-clorouracilo con etilendiaminas en vez de etanolaminas. - - - - -

10. 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 diluída 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. - - - - -

20. Se calienta 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. - - - - -

25. Se calienta durante 4 horas, a reflujo, 16 g de 9-(beta-hidroxietil)-isoteofilina en 200 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo.

417506



L2

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

5.

Se calienta durante 8 horas a 130°C 10g 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 clorofor-  
mo 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.

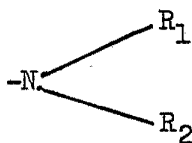
Para la preparación de monoclórhidrato, se mezcla la base libre con la cantidad equivalente de ácido clorhídrico - N/10 y se agita hasta disolución completa. Se evapora en el evaporador rotativo bajo vacío a sequedad. El residuo puede recristalizarse con etanol o isopropanol. El monoclórhidrato precipita el 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: - - - - -

Grupo substituyente

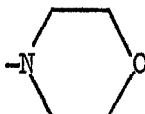
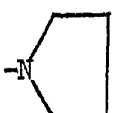
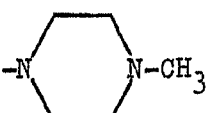
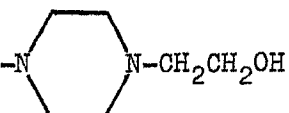


Punto de fusión

417506



---

	233° - 235°C
	211° - 213°C
	214° - 218°C
5. 	175° - 178°C

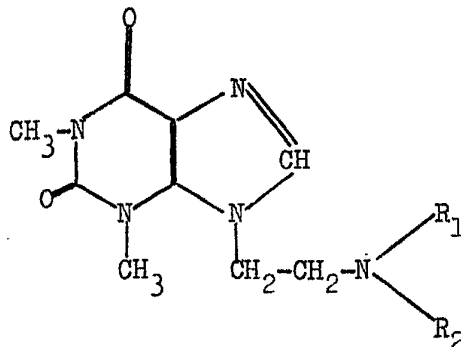
---

NOTA

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

REIVINDICACIONES

10. 1.- Método para la obtención de isoteofilinas farmacológicamente activas, particularmente de 9-(beta-aminoetil)-isoteofilinas, de la fórmula general: - - - - -

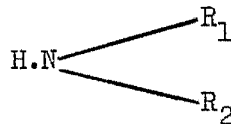


417506



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 substituído o no substituído que puede con-

- 5. de 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilos, convenientemente substituídos, se opera por condensación de 1,3-dimetil-4-(beta-hidroxi-etilamino)-5-aminouracilo con ortoésteres de ácido fórmico y ciclación y transformando luego la 9-(beta-hidroxi-etil)-isoteofilina con haluros de ácido inorgánicos a 9-(beta-halogenoetil)-
- 10. -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.

- 15. 2.- "MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DE ISOTEOPILINAS FARMACOLÓGICAMENTE ACTIVAS". - - - - -

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

MADRID, - 2 AGO. 1973

AL CUREL SUÑOL

MCP