

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
 Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

El presente documento se ha inscrito en el Registro de acuerdo con los datos que figuran en el presente documento y según el contenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	10	A1
12	FECHA PRESENTACION		
	480275		
	11 ABR. 1978		

480275

PATENTE DE INVENCION

13	PRIORIDADES:	14	FECHA	15	PAIS
	1) NUMERO		---		---

PUBLICADO

16	FECHA DE PUBLICIDAD	17	CLASIFICACION INTERNACIONAL	18	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			G7D-257/00		474.511

19	TITULO DE LA INVENCION
	"Método de obtención de derivados condensados de purina"

20	SOLICITANTE (ES)
	CHINONIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

21	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Tó u.1-5, Budapest IV, Hungría

22	INVENTOR (ES)
	Rudolf Szébeni, Dezső Korbonits, Kálmán Harsányi, Molnár Leventéné, László Szekeres, Gyula Papp y Gyula Sebestyén

23	TITULAR (ES)

24	REPRESENTANTE
	M. Curell Suñol

23 583-77/KY/Vn6 (alternative f)
 EX-HU

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

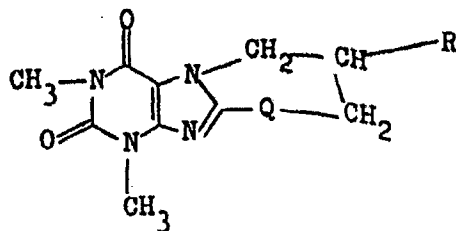
por VEINTE años

f

solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ES
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domi
5. ciliada en Tó u.1-5, Budapest IV, Hungría, por "Método de ob-
tención de derivados condensados de purina". - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a la preparación
de nuevos derivados condensados de teofilina de la fórmula
general - - - - -



y de sus sales de adición de ácido. - - - - -

En la fórmula general I - - - - -

R significa hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ o aciloxi, - - - - -

Q es azufre o -N-R¹ en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₅
o aralquilo o acilo C₂₋₄. - - - - -

5.

Los compuestos de la fórmula general I presentan actividad terapéutica en la terapia cardíaca y en la circulación periférica, sin ser tóxicos. - - - - -

10.

Si bien la presente invención se refiere a la preparación de dichos compuestos de la fórmula general I según varios procedimientos, se señala que, en cumplimiento de las normas vigentes sobre unidad de objeto en las patentes, el objeto único por el que se recaba protección en ésta es el que se concreta en las reivindicaciones, que se ejemplifica mediante el Ejemplo 6. Sin embargo, las alternativas al procedimiento reivindicado y los restantes Ejemplos se dan también en la presente descripción para permitir una completa comprensión de la génesis de la invención. Tales alternativas constituyen los respectivos objetos de otras cinco solicitudes de patente, presentadas a nombre del mismo solicitante. - - - - -

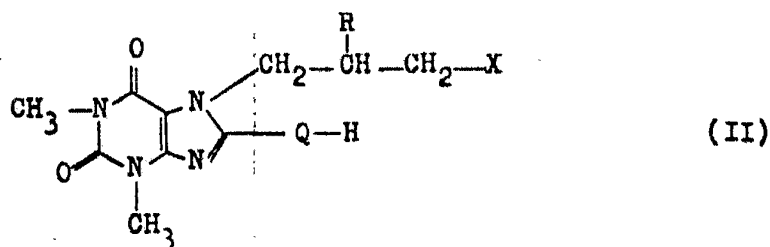
15.

20.

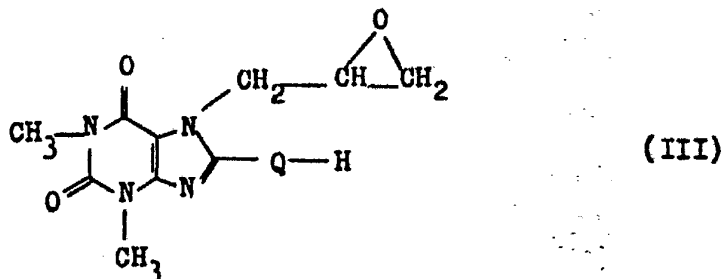
Los compuestos de la fórmula general I pueden pre-

pararse por -----

- a) separación de ácido hidrohalogénico a partir de compuestos de la fórmula general -----

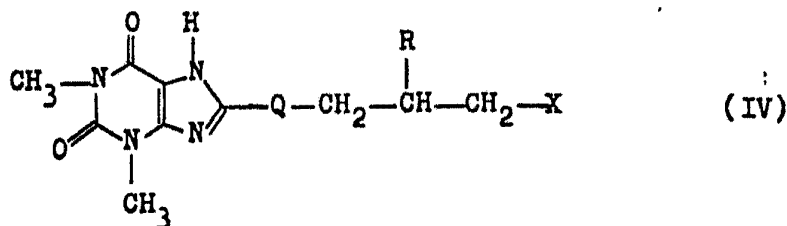


5. en la cual X es halógeno, con o sin aislamiento del producto intermedio opcionalmente formado de la fórmula general -----

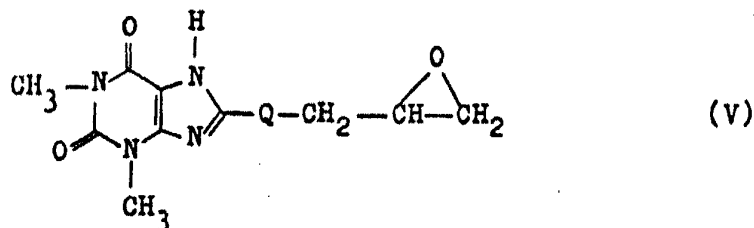


6 -----

- b) separación de ácido hidrohalogénico de compuestos de la fórmula general -----

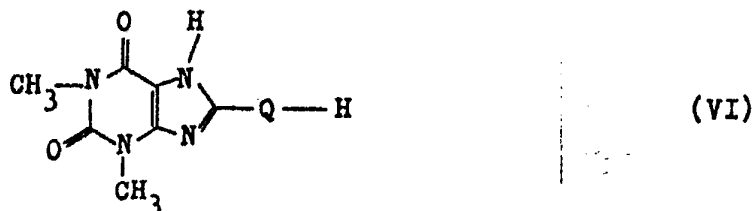


en la cual Q, R, R¹ y X son como se ha definido anteriormente, con o sin aislamiento de los compuestos opcionalmente formados de la fórmula general - - - - -



ó - - - - -

5. c) reacción de compuestos de la fórmula general - - - - -

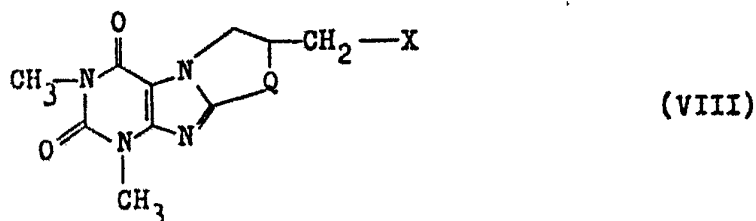


en la cual Q es como se ha indicado anteriormente, con compuestos de la fórmula general - - - - -



en la cual X es halógeno, a fin de preparar compuestos de la fórmula general I, en la cual R es hidroxilo, ó - - - - -

d) reacción de compuestos de la fórmula general - - - - -



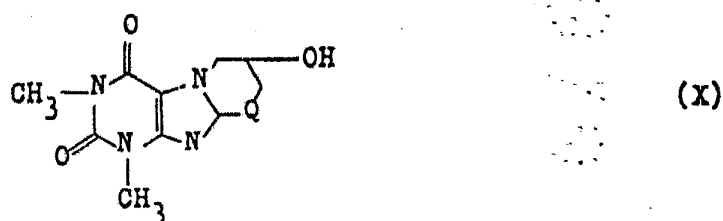
en la cual X es como se ha definido anteriormente, con compuestos de la fórmula general - - - - -



en la cual Q es =N-R¹, en la cual R¹ es como se ha definido anteriormente, a fin de preparar un compuesto de la fórmula general I, en la cual R es hidroxilo y Q es =N-R¹, en la cual R¹ es como se ha definido anteriormente, ó - -

5.

e) reacción de compuestos de la fórmula general - - - - -

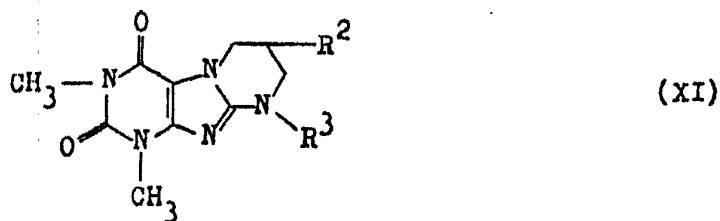


con un agente alquilante y/o acilante, a fin de preparar compuestos de la fórmula general I, en la cual R es aciloxi o alcoxi, Q es azufre o =N-R¹, en la cual R¹ es acilo o alquilo como se ha indicado anteriormente, o - -

10.

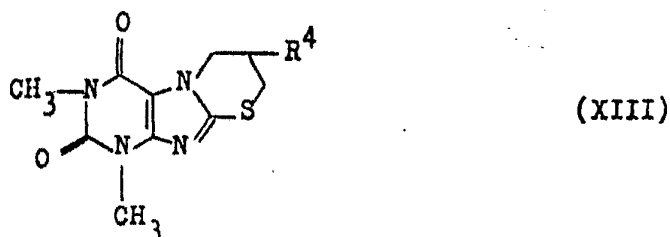
f) hidrogenolización y/o hidrolización de compuestos de la

fórmula general -----



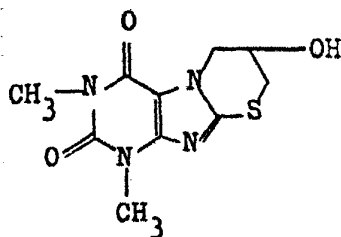
5. en la cual R^2 es hidroxilo o aciloxi, como se ha indicado en la definición de R, y R^3 es hidrógeno, bencilo o acilo como se ha indicado en la definición de R^1 , con la condición de que cuando R^2 es hidroxilo, R^3 no puede ser hidrógeno, a fin de preparar un compuesto de la fórmula general X, en la cual Q es $=N-R^1$, en la cual R^1 es como se ha definido anteriormente, que cae bajo el alcance de los compuestos de la fórmula general I, 6 -----

10. g) hidrolización de un compuesto de la fórmula general --



en la cual R^4 es aciloxi como se ha indicado en la definición de R y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en una sal por reacción de los mismos con un ácido orgánico o inorgánico y liberación de su sal, a fin de pre-

parar un compuesto de la fórmula general - - - - -



(XII)

que cae bajo el alcance de los compuestos de la fórmula general I. - - - - -

5. Cuando se separa ácido hidrohlogénico, al realizar los métodos a) y b) según la invención, la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico, tal como un alcohol, en presencia de las bases inorgánicas generalmente utilizadas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, por calentamiento de la mezcla, preferentemente al punto de ebullición del disolvente. El ácido hidrohlogénico puede también separarse de los compuestos de la fórmula general VII, en la cual X es como se ha indicado anteriormente, utilizando los compuestos de la fórmula general VII como disolvente. - - - - -
- 10.
- 15.

20. Cuando se realiza el método c) según la presente invención, pueden utilizarse compuestos de la fórmula general VII en exceso (método c/1) o en cantidad equimolar (método c/2). En el caso del método c/1 no se utiliza otro disolvente y los compuestos de las fórmulas generales VI y VII se

calientan directamente, preferentemente al punto de ebullición de los compuestos de la fórmula general VII. En el caso del método c/2 los compuestos de las fórmulas generales VI y VII se hacen reaccionar en un disolvente, tal como alcohol etílico, metílico, propílico o isopropílico o benceno, tolueno o algún otro disolvente orgánico, en presencia de una base utilizada generalmente, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o carbonato de metal alcalino, por calentamiento de la mezcla, preferentemente en el punto de ebullición del disolvente. - - - - -

El método d) según la invención se realiza preferentemente en un disolvente orgánico, tal como alcohol etílico, benceno o tolueno, por calentamiento de la mezcla preferentemente al punto de ebullición del disolvente, en presencia de una base utilizada generalmente, tal como hidróxido sódico o potásico, lo que asegura la separación del ácido hidrogenhalogénico. - - - - -

En el método e) según la presente invención, la acilación puede realizarse según métodos conocidos, preferentemente con agentes acilantes, tales como anhídridos de ácido o haluros de ácido, en presencia de un agente de unión de ácido, tal como aminas terciarias. En el curso de la acilación pueden utilizarse disolventes inertes, tales como benceno o acetona, pero el mismo agente acilante, por ejemplo el anhídrido de ácido acético, puede servir de disolvente. La alquilación puede realizarse con agentes alquilizantes utili

zados en general, tales como haluros de alquilo y sulfatos de alquilo, preferentemente en presencia de un disolvente orgánico y de un agente de unión de ácido. Como agente de unión de ácido se prefieren los hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, particularmente el carbonato potásico, y como disolvente pueden utilizarse preferentemente alcoholes, acetona o dimetilformamida. - - - - -

5.

La desacilación según el método f) puede realizarse por calentamiento con un ácido o por tratamiento con una base. Como ácido se prefiere el ácido clorhídrico. - - - - -

10.

La hidrogenólisis del grupo bencilo puede realizarse por medio de una hidrogenación catalítica convencional en un disolvente orgánico, en presencia de un catalizador metálico. Una realización particularmente preferida del procedimiento es realizar la hidrogenación en una mezcla al 10:1 de etanol y ácido clorhídrico concentrado en presencia de catalizador a base de carbón sobre paladio. - - - - -

15.

Los compuestos de la fórmula general I preparados según la presente invención y sus sales de adición de ácido no tóxicas pueden utilizarse como ingredientes activos de formulaciones farmacéuticas que contienen también vehículos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, inertes y farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden acabarse en forma sólida, tal como tabletas, grageas, píldoras, etc., o en forma líquida, tal como suspensiones, disoluciones o emulsiones.

20.

25.

Algunos ejemplos de los vehículos que pueden emplearse son el talco, el almidón, la gelatina, el agua y los polialquilen glicoles. Las composiciones pueden contener también otros ex cipientes, tales como agentes humectantes, emulgentes, agen tes de suspensión, sales y tampones que fomenten el cambio de presión osmótica, agentes desintegrantes y/u otros ingre dientes terapéuticamente activos. - - - - -

5.

La invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes Ejemplos no limitativos: - - - - -

10.

Ejemplo 1

Se calientan 19,90 g (0,00526 mol) de 8-bencilami no-7-(2-hidroxi-3-cloropropil)-teofilina y 236,0 g de epi clorhidrina durante 10 horas, después de lo cual la disolu ción se evapora. Se obtiene 1,3-dimetil-2,4-dioxo-7-hidroxi- 9-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[2,1-f]purina que funde a 225-227°C. - - - - -

15.

Los resultados de los ensayos farmacológicos del compuesto son favorables. No se observó efecto tóxico alguno. $DL_{50} > 3000$ mg/kg en ratones. La presión de la sangre se redu ce a una dosis de 0,5-2,0 mg/kg. La frecuencia de la respira ción se aumenta en 22% con la administración de una dosis de 1 mg/kg y en 41% con la administración de una dosis de 2 mg/kg, mientras que el volumen de los pequeños vasos y las arterio las permanece invariado. La perfusión coronaria aumenta en 30%

20.

5. con la administración de una dosis de 0,5 mg/kg y en 60% con la administración de una dosis de 2 mg/kg. El efecto es similar (del mismo orden de magnitud) al efecto de la papaverina. El compuesto presenta una actividad particularmente favorable en la zona de la arteria femoral. La perfusión se refuerza en el 32% a una dosis de 0,5 mg/kg. - - - - -

Ejemplo 2

10. Se calientan durante 4 horas 0,77 g (3,0 mmoles) de 2,4-dioxo-1,3-dietil-7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirimidó[2,1-f]purina, 0,39 g (3,0 mmoles) de cloruro de bencilo, 0,22 g de carbonato potásico anhidro y 22 ml de dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se trabaja y se obtiene así 1,3-dimetil-2,4-dioxo-7-hidroxi-9-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirimidó[2,1-f]purina. P.f.: 226-228°C. - - - - -

15. Ejemplo 3

20. Se calientan durante 10 horas 1,0 g (3,5 mmoles) de 8-bencilaminoteofilina y 10 ml de epiclorhidrina (0,196 mol, 18,2 g). Trabajando la mezcla se obtiene 1,3-dimetil-2,4-dioxo-7-hidroxi-9-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirimidó[2,1-f]purina. P.f.: 226-228°C. - - - - -

Ejemplo 4

Se calientan durante 5 horas 2,7 g (10 mmoles) de 2,4-dioxo-1,3-dimetil-7-clorometil-1,2,3,4,6,7-hexahidrooxa-

5. zolo/2,3-f/purina, 1,07 g (10 mmoles) de bencilamina y 50 ml de alcohol etílico y se añaden 0,4 g (10 mmoles) de hidróxido sódico en 3 horas y bajo calentamiento adicional. Después de trabajar la mezcla de reacción se obtiene 1,3-dimetil-2,4-dioxo-7-hidroxi-9-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirimido/2,1-f/purina de un punto de fusión: 226-228°C. - - - - -

Ejemplo 5

10. a) Se calientan durante 3 horas en 600 ml de alcohol etílico 5,0 g (17,4 mmoles) de 7-(2-hidroxi-3-cloropropil)-8-aminoteofilina y 0,7 g (17,4 mmoles) de hidróxido sódico.

La mezcla de reacción se trabaja para dar 1,3-dimetil-2,4-dioxo-7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirimido/2,1-f/purina. P.f.: 360°C. - - - - -

15. b) Se calientan durante 10 horas 1,9 g (6,65 mmoles) de 7-(2-hidroxi-3-cloropropil)-8-aminoteofilina y 16 ml de epíclorhidrina (22,47 g, 0,243 mol). Trabajando la mezcla de reacción se obtiene un producto idéntico al producto de a).

Ejemplo 6

20. Se disuelven 0,6 g (1,45 mmoles) de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-7-hidroxi-9-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirimido/2,1-f/purina en 90 ml de una mezcla al 1:1 de alcohol y ácido clorhídrico y la mezcla se hidrogena a 1 atm y a 25°C utili-

zando catalizador Pd/C. El catalizador se elimina y el disolvente se elimina también, después de lo cual se obtiene 1,3-dimetil-2,4-dioxo-7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirimido[2,1-f]purina. P.f.: 360°C. - - - - -

5.

Ejemplo 7

Se calientan durante 20 minutos 1,1 g (5,2 mmoles) de 8-mercaptoteofilina, 0,47 g (5,0 mmoles) de epiclorhidrina, 0,52 g (5,2 mmoles) de trietilamina anhidra y 5 ml de alcohol n-propílico. La mezcla de reacción se trabaja y se obtiene así 1,3-dimetil-2,4-dioxo-7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidrotiacino[2,1-f]purina; p.f.: 230-231°C. - - - - -

10.

Ejemplo 8

Se calientan durante 20 minutos 0,7 g (2,3 mmoles) de 8-(2-hidroxi-3-cloropropil)-mercaptoteofilina, 0,32 ml de trietilamina y 3 ml de n-propanol. Se obtiene 1,3-dimetil-2,4-dioxo-7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidrotiacino[2,1-f]purina con el trabajado de la mezcla. P.f.: 230°C. - - - - -

15.

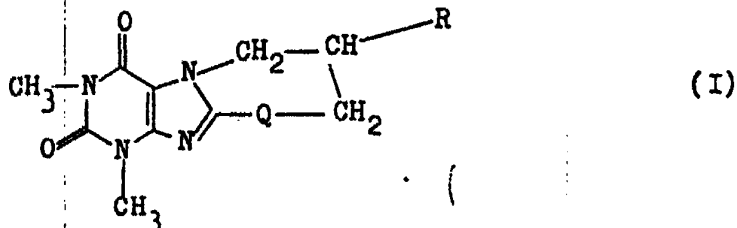
A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

20.



REIVINDICACIONES

1.- Método de obtención de derivados condensados de purina, de la fórmula general - - - - -

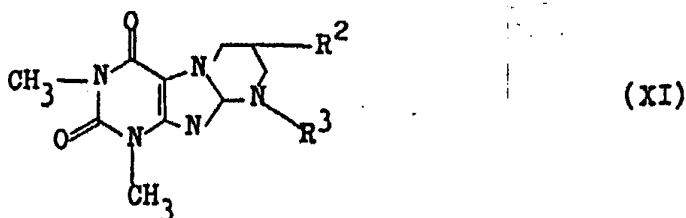


y de sus sales de adición de ácido, en la cual fórmula - - -

R es hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ o aciloxi y - - - - -

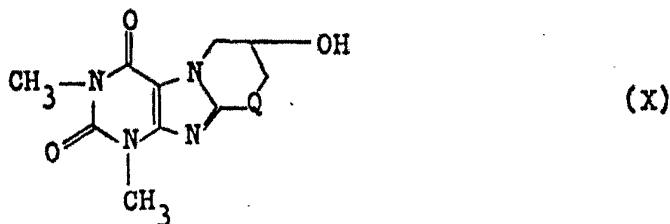
5. Q es azufre o =N-R¹ en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₅, aralquilo, o acilo C₂₋₄, - - - - -

caracterizado porque comprende hidrogenolizar y/o hidrolizar un compuesto de la fórmula general - - - - -



10. en la cual R² es hidroxilo o aciloxi, como se ha indicado en la definición de R, y R³ es hidrógeno, bencilo o acilo como se ha indicado en la definición de R¹, con la condición de que cuando R² es hidroxilo, R³ no puede ser hidrógeno, a fin

de preparar un compuesto de la fórmula general X - - - - -



que cae bajo el alcance de los compuestos de la fórmula general I. - - - - -

5.

2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la desacilación por hidrólisis mediante calentamiento con un ácido acuoso, preferentemente disolución de ácido clorhídrico al 10%. - - - - -

10.

3.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la desacilación por hidrólisis en un medio alcalino. - - - - -

4.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la desbencilación por hidrogenación catalítica, preferentemente en presencia de un catalizador metálico. - - - - -

15.

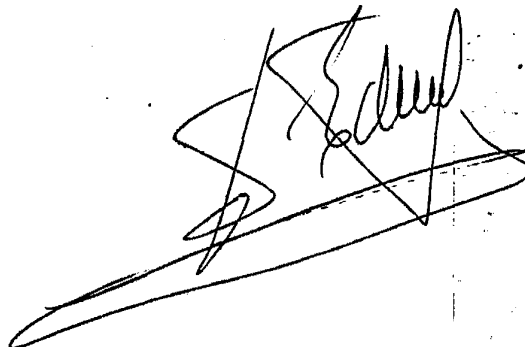
5.- Método según la reivindicación 4, caracterizado porque comprende realizar la reacción en un disolvente orgánico, preferentemente alcohol etílico en ácido clorhídrico, preferentemente en una mezcla al 10:1 de alcohol etílico y ácido clorhídrico. - - - - -

6.- Método según la reivindicación 4, caracterizado porque comprende utilizar como catalizador paladio sobre carbono cuando se realiza la hidrogenación catalítica. - - -

f
5. 7.- "METODO DE OBTENCION DE DERIVADOS CONDENSADOS DE PURINA". - - - - -

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

BARCELONA, 11 ABR. 1979
P. A. M. CURELL SUÑOL



maf.