

24 APR. 1963



P - 24.060

285391

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 23 de febrero de 1963, con el nº 285.391

en

E S P A Ñ A

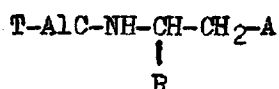
por VEINTE años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER- SCHEIDANSTALT VORMALS ROESSLER, entidad alemana, establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main) Alemania. por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ALCOHILXANTINA BASICAMENTE SUSTITUIDOS"

En las patentes alemanas 1.011.424 y 1.123.329 , se describen derivados de alcohilxantina básicamente sustituidos, cuyos grupos aminos están sustituidos por grupos aralcohilo.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general



10 y sus sales. En esta fórmula T significa un resto xantini- lo que eventualmente está mono - o bisustituido en posición



W e 1

4

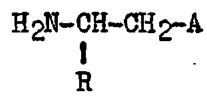
24 APR

1, 3 ó 7, preferentemente en la posición 1 y/o 7. Han de-
 mostrado ser especialmente adecuados los restos teofilinilo-
 -(7) o teobrominilo-(1)-. Alc es una cadena alcohileno rec-
 ta o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono. R significa -
 5 hidrógeno o un grupo alcohilo inferior. A es un resto feni-
 lo el cual está mono -, bi - o trisustituido, Como susti-
 tuyentes entran en consideración aquí grupos hidroxilo, gru-
 pos alcohilo inferior con 1 a 3 átomos de carbono, grupos --
 aralcohilo y grupos alcoxi alcohilo con 1 a 3 átomos de car-
 10 bono en el resto alcohilo, cloro y/o bromo.

Estos nuevos compuestos tienen una acción farmacológi-
 ca sorprendentemente buena. Frente a los compuestos conoci-
 dos se caracterizan especialmente por una acción broncolíti-
 ca, que supera a la de la papaverina. Además, tienen una -
 15 escasa toxicidad y, en muchos casos, una acción favorable so-
 bre la circulación.

Los nuevos compuestos se preparan de acuerdo con la in-
 vención, de tal manera que se hace reaccionar una alcohilxan-
 tina halogenada de la fórmula general

20 T-Alc-Hal
 con una amina de la fórmula general



Para ello se trabaja convenientemente a temperatura elevada
 25 y en presencia de agentes que fijan ácidos, ventajosamente -
 en presencia de un disolvente.

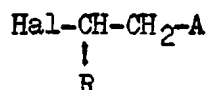
Pero, también se pueden preparar los nuevos compuestos,
 haciendo reaccionar una aminoalcohilxantina de la fórmula ge-
 neral

30 T-Alc-NH₂

285391

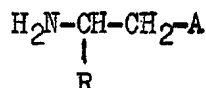


con un compuesto de la fórmula general

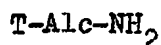


asimismo, ventajosamente, a temperatura elevada en presen-
5 cia de un medio que reacciona con ácido y en ausencia de di-
solventes.

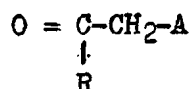
Otro procedimiento para la preparación de los compues-
tos consiste en condensar hidrogenando un derivado xantino-
carbonílico correspondiente con una amina de la fórmula ge-
10 neral,



Finalmente, se puede proceder también por condensa-
ción hidrogenante de una aminoalcoholxantina de la fórmula
15 general



con un derivado carbonílico de la fórmula general



20 de una manera conocida.

Si se han de preparar compuestos en los que A repre-
senta un resto hidroxiarilo, dihidroxiarilo o trihidroxiarilo,
se pueden preparar en primer lugar los correspondientes deri-
vados benciloxiarilo según uno de los cuatro procedimientos
25 descritos arriba y, seguidamente, desdoblar los grupos benci-
lo mediante hidrogenación catalítica. Para ello, ha demos-
trado ser especialmente adecuado como catalizador el paladio.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con los procedimien-
tos arriba descritos, pueden ser transformados en sus sales -
30 de la manera usual.

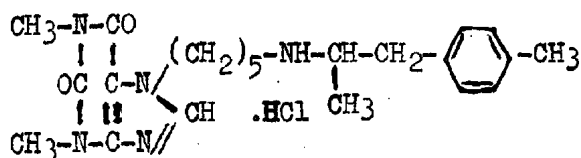
285391



Rendimiento: 6,3 g (31% de la teoría) de clorhidrato de 7-
-5-(metil-2-p-tolil-etilamino)-pentil-7-teofilina. Punto
de fusión = 176 a 178°C.

Fórmula:

5

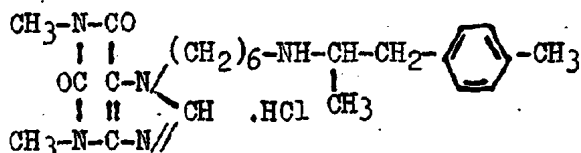


Ejemplo 3.

14,0 g de p-metil-fenilisopropilamina se hacen reaccionar
10 con 32,0 g de 7-(xi-bromohexil)-teofilina como en el Ejemplo 2.
Rendimiento: 12,0 g (39% de la teoría) de clorhidrato de 7-6-
-(1-metil-2-p-tolil-etilamino)-hexil-7-teofilina. Punto de fu-
sión de 160 a 163°C.

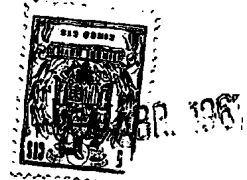
Fórmula:

15



Ejemplo 4:

16,4 g de p-metoxi-fenilacetona y 24,5 g de 7-(beta-ami-
20 noetil)-teofilina se disuelven en 140 cm³ de alcohol metílico
exento de agua y, después de la adición de 0,3 g de óxido de
platino, se agita a la temperatura ambiente, durante 7 horas
y media en autoclave vibratorio, a una presión de hidrógeno
de 9 atmósferas. Después, se acidifica la mezcla de reac-
25 ción con ácido clorhídrico alcohólico y se filtra después de
una hora. El filtrado se deja estar varios días en el re-
frigerador y se filtra con succión el producto bruto. Para
purificarlo se recristaliza cuatro veces en alcohol etílico.
Rendimiento: 11 g (27% de la teoría) de clorhidrato de 7-2-
30 -(1-metil-2-p-metoxifenil-etilamino)etil-7-teofilina. Punto

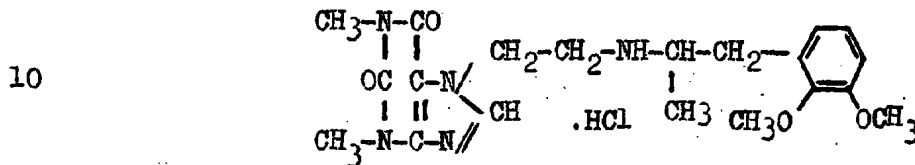


Ejemplo 9:

22,7 g de 2,3-dimetoxi-fenilacetona se hidrogenan durante 20 horas a 15 atmósferas como se describe en el Ejemplo 5, juntamente con 29,5 g de 7-(beta-aminoetil)-teofilina.

5 Rendimiento: 25,9 g (50,5% de la teoría) de clorhidrato de 7-{2-[1-metil-2-(2,3-dimetoxifenil)-etilamino]-etil}-teofilina. Punto de fusión 156 a 159°C.

Fórmula:

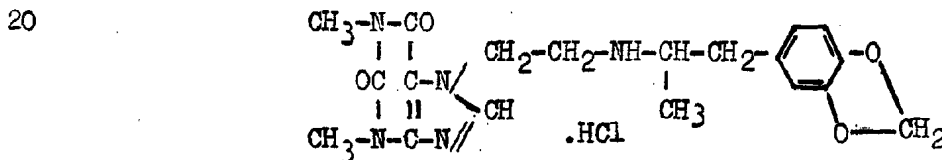


Ejemplo 10:

6,2 g de 3,4-metilenodioxifenilacetona se hidrogenan durante 20 horas a 15 atmosferas como se describe en el ejemplo 5, juntamente con 8,6 g de 7-(beta-aminoetil)-teofilina.

15 Rendimiento: 6,8 g (58,5% de la teoría) de clorhidrato de 7-{2-[1-metil-2-(3,4-metilenodioxifenil)-etilamino]-etil}-teofilina. Punto de fusión 258 a 260°C.

Fórmula:



Ejemplo 11:

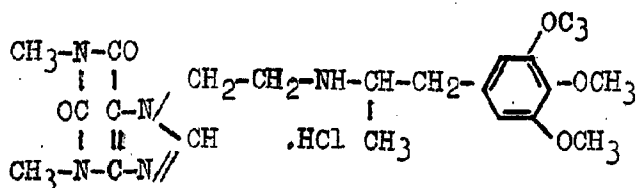
19,1 g de 3,4,5-trimetoxifenilacetona se hidrogenan durante 20 horas a 15 atmósferas como se describe en el Ejemplo 5, juntamente con 21 g de 7-(beta-aminoetil)-teofilina.

25 Rendimiento: 14,5 g (36,5% de la teoría) de clorhidrato de 7-{beta-[1-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-etilamino]-etil}-teofilina. Punto de fusión 210 a 213°C.

Fórmula:



285391

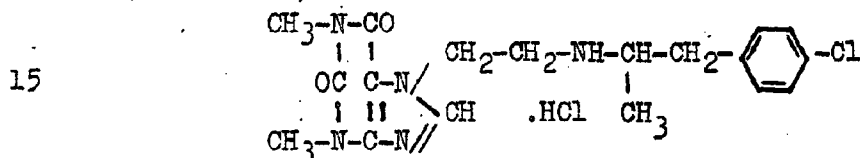


Ejemplo 12:

5 25,6 g de p-clorofenilacetona se hidrogenan durante 20 horas a 16 atmósferas, como se describe en el Ejemplo 5, juntamente con 36,8 g de 7-(beta-aminoetil)-teofilina. El producto de reacción se purifica en el extractor mediante recristalización en alcohol metílico.

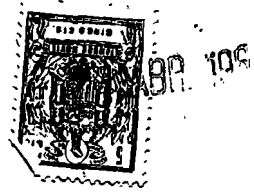
10 Rendimiento: 47,5 g (76% de la teoría) de clorhidrato de 7-[2-(1-metil-2-clorofenil-etilamino)-etil]-teofilina. - Punto de fusión 257 a 260° C.

Fórmula:

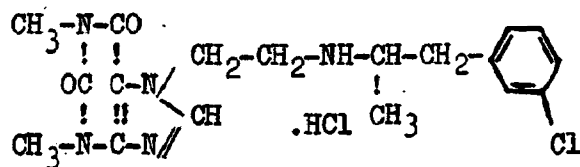


Ejemplo 13:

20 Se disuelven 17,7 g de m-clorofenilacetona y 25,4 g de 7-(beta-aminoetil)-teofilina en 140 cm³ de alcohol metílico, se añaden 0,3 g de óxido de platino y se agitan en autoclave a una presión de hidrógeno de 14 atmósferas, durante 18 horas y a la temperatura ambiente. Se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico alcohólico. Después de permanecer en reposo durante la noche en el frigorífico, 25 se filtra con succión y se recristaliza en alcohol etílico. Rendimiento: 13,0 g (30% de la teoría) de clorhidrato de 7-[2-(1-metil-2-m-clorofenil-etilamino)-etil]-teofilina. Punto de fusión: 199 a 200° C.



Formula:



5 Para la preparación de la base libre se disuelve el clorhidrato en agua caliente, se alcaliniza la solución con amoníaco y se agita varias veces con cloroformo. Después de secar el extracto en cloroformo con carbonato potásico y de separar el cloroformo por destilación, queda como residuo en el matraz la base de punto de fusión de 75 a 78° C.

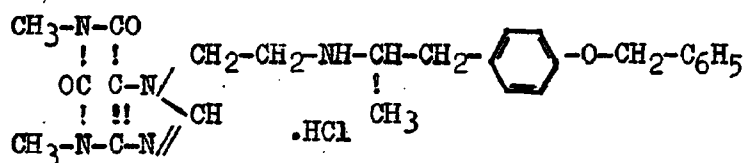
Ejemplo 14:

15 Se disuelven 19,6 g de p-benciloxi-fenilacetona y 21,0 g de 7-(beta-aminoetil)-teofilina en 150 cm³ de alcohol metílico, se añaden 0,3 g de óxido de platino y se agita en autoclave a una presión de hidrógeno de 14 atmósferas, durante 19 horas a la temperatura ambiente. Se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico alcohólico. Después de permanecer durante la noche en el frigorífico, se filtra con succión, se recristaliza en alcohol metílico con adición de carbón y, seguidamente, se recristaliza en agua.

20 Rendimiento: 20 g (51% de la teoría) de clorhidrato de 7-[2-(1-metil-2-p-benciloxi-etilamino)-etil]-teofilina. Punto de fusión : 228 a 230° C.

Fórmula:

25



30

2,0 g de este compuesto se disuelven en una mezcla de 80 cm³ de agua y 80 cm³ de alcohol metílico y, después de la adición de 0,3 g de un catalizador de sulfato bórico y óxido de pala-

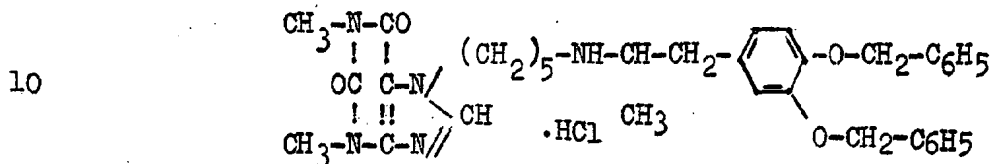


Ejemplo 19:

25,6 g de 7-(epsilon-bromopentil)-teofilina se hacen reaccionar, como se indica en el Ejemplo 17, con 26,8 g de 3,4-dibenciloxi-isopropilamina.

5 Rendimiento 14,9 g (30% de la teoría) de clorhidrato de -
7-{5-[1-metil-2-(3,4-dibenciloxifenil)-etilamino]-pentil}-
-teofilina. Punto de fusión: 200 a 203° C.

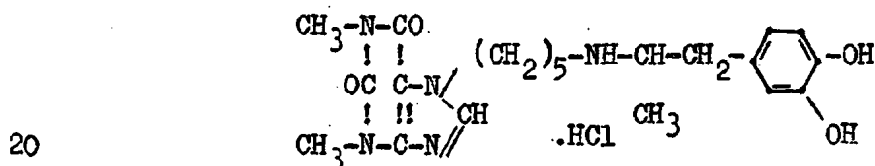
Fórmula:



La hidrogenación catalítica de esta sustancia se realiza según el modo de trabajo indicado en el Ejemplo 17.

15 Rendimiento: 7 g (66% de la teoría) de clorhidrato de 7-{5-
-[1-metil-2-(3,4-dihidroxifenil)-etilamino]-pentil}-teofilina.
Punto de fusión 215 a 216° C.

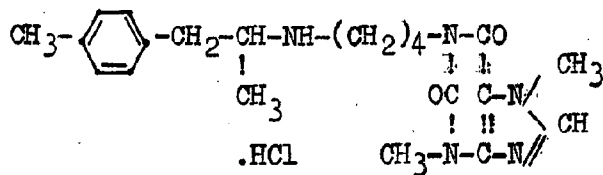
Fórmula:



Ejemplo 20:

25,6 g de 7-(ro-bromohexil)-teofilina se hacen reaccionar como en el ejemplo 17, con 25,9 g de 3,4-dibenciloxi-isopropilamina.

25 Rendimiento: 9 g (21% de la teoría) de clorhidrato 7-{6-[1-
-metil-2-(3,4-dibenciloxifenil)-etilamino]-hexil}-teofilina.
Punto de fusión: aproximadamente 100° C.

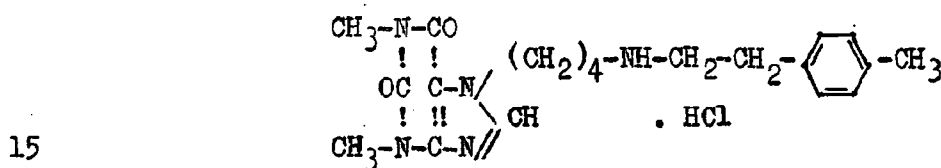


Ejemplo 22:

5, 14,0 g de 7-(delta-bromobutil)-teofilina se hacen reac-
 cionar con 6,0 g de p-metil-feniletilamina y con 5,8 g de car-
 bonato potásico, de análoga manera a como se describe en el
 Ejemplo 2.

10 Rendimiento: 6,5 g (36% de la teoría) de clorhidrato de 7-4-
 -(2-p-tolil-etilamino)-butil7-teofilina. Punto de fusión :
 177 a 179° C.

Fórmula:

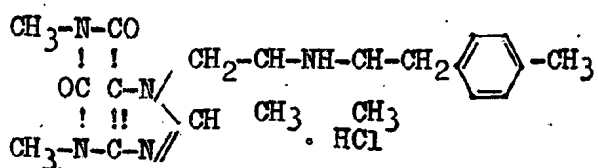


Ejemplo 23:

20 8,3 g de beta-aminopropil-teofilina y 4,6 g de p-metil-
 -fenilacetona se disuelven en 100 cm³ de alcohol metílico -
 absoluto y, añadiendo 0,4 g de óxido de platino, se agita -
 durante 24 horas en autoclave a 20° C y a una presión de hi-
 drógeno de 25 atmósferas. Se filtra, se acidifica con ácido
 clorhídrico en alcohol etílico y se deja estar durante la no-
 che en la nevera. La sal cristalizada se filtra con succión
 y se recristaliza en alcohol etílico.

25 Rendimiento: 3,7 g (30% de la teoría) de clorhidrato de 7-2-
 -(1-metil-2-p-tolil-etilamino)-propil7-teofilina. Punto de
 fusión: 235 a 237° C.

Fórmula:



5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Re-
 pública Federal Alemana, 30, de marzo de 1962, bajo el núm.
 D 38531 Ivd/ 12p, se acoge a los beneficios del artículo
 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

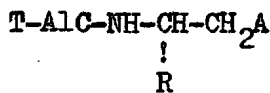
N O T A

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presen-
 tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de In-
 vención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de derivados
 de alcohilxantina básicamente sustituidos, de la fórmula ge-
 neral

20



25

y de sus sales, en la cual T significa un resto xantinilo
 que está eventualmente mono - o bisustituido en las posicio-
 nes 1, 3 y/o 7, Alc es una cadena de alcoholeno recta o ra-
 mificada de 2 a 6 átomos de carbono, R representa hidrógeno
 o un grupo alcoholo inferior y A es un resto fenilo el cual
 está mono-, bi- o trisustituido por grupos hidroxilo, gru-
 pos alcoholo inferiores con 1 a 3 átomos de carbono, grupos
 aralcoholo y grupos alcoxialcoholo con 1 a 3 átomos de car-
 bono en el resto alcoholo, cloro y/o bromo, caracterizado
 por que

30

285391

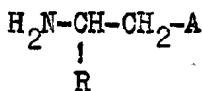


a) se hace reaccionar una alcoholxantina halogenada de la fórmula general



con una amina de la fórmula general

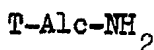
5



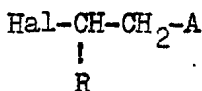
o

b) se hace reaccionar una aminoalcoholxantina de la fórmula general

10



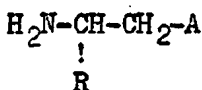
con un compuesto de la fórmula general



o

15

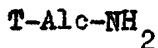
c) se condensa por reducción un derivado xantinocarbonilo con una amina de la fórmula general



o

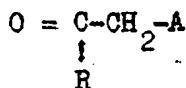
20

d) se condensa por reducción una aminoalcoholxantina de la fórmula general



con un derivado carbonilo de la fórmula general

285391



25

después de lo cual las bases obtenidas se transforman eventualmente en sus sales.

2.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado por que para la preparación de compuestos en los que A es un resto fenilo sustituido por 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo, se -

30



preparan en primer lugar los compuestos benciloxi correspondientes y se desdoblan los grupos bencilo de éstos mediante hidrogenación catalítica.

5 3.- Un procedimiento para la preparación de derivados de alcoholxantina básicamente sustituidos:

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

24 ABR. 1963

P. A.

Abogado de Escrituras
Por Poder

285391

AN/.