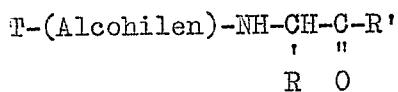


321086

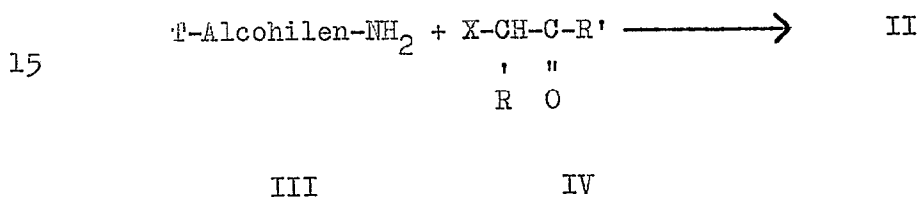
231



(II)

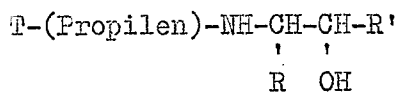
5 significando, en las fórmulas I y II: T un radical 1,3-
ó 3,7-dialcoholxantínulo-(7 ó 1), preferiblemente el radi-
cal teofilínulo-(7), R un átomo de hidrógeno o un grupo
alcoholo inferior de C₁ a C₆, preferiblemente de C₁ a C₂,
y R' un radical hidroxiarilo, especialmente un radical
10 mono- o di-hidroxifenilo.

El compuesto II se obtiene en este caso por
reacción de aminoalcoholxantinas de fórmula general III
con halogenocetonas de fórmula general IV.



Este procedimiento transcurre en general de forma satisfac-
20 toria. Para el caso en que el alcoholeno significa propi-
leno, aparecen sin embargo, en la preparación del compues-
to II necesario como etapa previa del I, significativas
dificultades y el compuesto II se forma solamente con un
rendimiento limitado.

25 Se ha encontrado ahora que los compuestos de
fórmula general VI

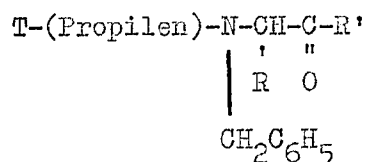


VI

30 en que T, R y R' tienen la significación anteriormente in-



dicada, -especialmente en que T significa el radical teofili
linil-(7) y R' un radical dihidroxifenilo-, se pueden ob-
tener con buenos rendimientos cuando se hidrogenan los com-
puestos fácilmente preparables de fórmula general V (sig-
nificado de T, R y R' como anteriormente)



10

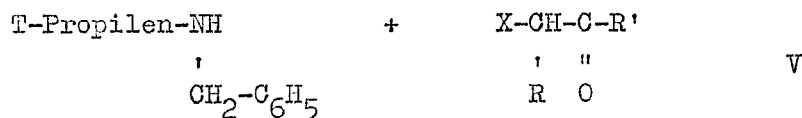
V

en presencia de un catalizador de hidrogenación. Se consi-
deran como catalizadores los metales nobles, especialmen-
te el paladio.

Los catalizadores se pueden utilizar con o sin
soporte; como soporte son apropiados por ejemplo el carbón
activo y el sulfato de bario.

La hidrogenación se puede llevar a cabo a tempe-
raturas de 20 a 80°C en disolventes tales como agua, meta-
nol, etanol o mezclas de alcohol y agua.

Para la obtención de las cetonas de fórmula V
se ha mostrado especialmente ventajoso hacer reaccionar
los derivados bencilamínicos fácilmente sintetizables se-
gún la patente alemana 1.011.424, de fórmula general VII,
con halogenocetonas de fórmula general IV, en las que X
significa un átomo de halógeno.



30

VII

IV

32186

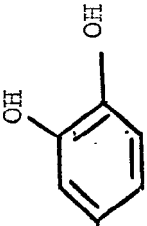
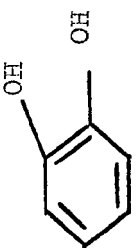
234



Los compuestos de fórmula general VI, obtenidos según el procedimiento de acuerdo con el invento con buenos rendimientos (rendimiento según el procedimiento conocido de 5 a 10% de la teoría, condensación según III + IV + reducción; rendimiento según el nuevo procedimiento: 55 a 75% de la teoría, condensación según VII + IV + reducción + desbencilación), son activos sobre la circulación. Inesperadamente y como efecto nuevo, aparece sin embargo en los compuestos de fórmula general VI una fuerte actividad broncolítica que, especialmente en los derivados de fórmula general VI en los que R' significa el radical dihidroxifenilo, alcanza valores sorprendentemente altos.

En la siguiente tabla aparecen por ejemplo los valores averiguados en el preparado traqueal de la marso-
pa frente al espasmo de la histamina para la acción broncolítica del clorhidrato de 7-
 $\left\{ \begin{array}{l} 3-\text{---}2-(3,4\text{-dihidroxifenil}) \\ -2\text{-hidroxi-etilamino---propil} \end{array} \right\}$ -teofilina (compuesto A)
 en comparación con el derivado etílico previamente descrito del clorhidrato de 7-
 $\left\{ \begin{array}{l} 2-\text{---}2-(3,4\text{-dihidroxifenil})-2\text{-hidroxi-etilamino---etil} \end{array} \right\}$ -teofilina (compuesto B):



	<p>Fórmula estructural T = teofilina</p>	<p>Acción broncolítica Papaverina = 1</p>
A	<p> $T-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH(OH)-C_6H_3(OH)_2$  $.HCl$ </p>	<p>7500</p>
B	<p> $T-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH(OH)-C_6H_4(OH)$  $.HCl$ </p>	<p>0,77</p>

32' 86

23 D



Se puede lograr todavía un nuevo aumento o elevación de estas actividades broncolíticas, ya extraordinariamente valiosas e inesperadas, por la disociación o transformación llevada a cabo según métodos conocidos de los derivados propílicos en los antípodos ópticos, por ejemplo por recristalización de los L-tartratos. La relación de actividad entre la forma-L de A y la forma -L de B resulta análoga a la proporción indicada en la tabla superior para los racematos. Los productos del procedimiento básicos, de fórmula general VI, pueden ser transformados de la manera usual en las sales solubles en agua. Como ácidos formadores de sal se utilizan ácidos inorgánicos, tales como ácidos halohídricos, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido glucónico.

Ejemplo 1

A una solución de 300 g de 7-(gama-bencilamino-propil)-teofilina en 920 cm³ de alcohol etílico al 25% se añade gota a gota, en corriente de nitrógeno, bajo agitación a 80°C, una solución de 76,8 g de 3,4-dihidroxi-omega-cloroacetofenona en 460 cm³ de alcohol etílico, en un espacio de dos horas. Se agita durante otras tres horas a esta temperatura, se mezcla con 2,4 litros de alcohol etílico y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Después de 48 horas se filtra con succión el clorhidrato de 7- $\left\{3-\left[2-(3,4\text{-dihidroxifenil})-2\text{-oxo-etil-bencilamino}\right]\text{-propil}\right\}$ -teofilina separado por cristalización y se lava con agua y alcohol etílico. Rendimiento: 164 g; punto de



fusión: 240 a 243°C. Se puede recuperar la 7-(gama-bencila
 minopropil)-teofilina en exceso por concentración de las
 aguas madres, alcalinización con lejía de sosa y agita-
 ción con cloroformo. Se hidrogenan 278 g de 7- $\left\{3-\text{---}2-(3,4\right.$
 5 -dihidroxifenil)-2-oxo-etil-bencilamino $\text{---}7\text{-propil}\left.\right\}$ -teofi-
 lina en una mezcla de 5 litros de agua y 2 litros de meta
 nol, con adición de 14 g. de un catalizador de paladio al
 10% -carbono, a 55°C. Después de cesar la admisión de hi-
 drógeno, se filtra y se acaba de hidrogenar con adición
 10 de otros 14 g de catalizador de paladio. Subsiguientemen-
 te se filtra y se concentra en vacío hasta un volumen de
 aproximadamente 3 litros. Se coloca durante la noche en
 una nevera y se filtra con succión. Para la purificación,
 se cuece con agitación en corriente de nitrógeno con 1,5
 15 litros de alcohol etílico. Rendimiento: 183 g de clorhi-
 drato de 7- $\left\{3-\text{---}2-(3,4\text{-dihidroxifenil})\text{-}2\text{-hidroxi-etil}\right.$
 amino $\text{---}7\text{-propil}\left.\right\}$ teofilina de punto de fusión de 217 a
 218°C.

Para la preparación de la base libre se mezcla
 20 la solución acuosa del clorhidrato con amoníaco diluido.
 La base separada por cristalización funde con descomposi-
 ción entre 98 y 100°C. Por reacción con ácidos se pueden
 obtener de manera usual las más diversas sales. Con ácido
 L-tartárico resulta el L-tartrato, que, después de una re
 25 cristalización múltiple a partir de agua y una adición
 subsiguiente de ácido clorhídrico, proporciona el clorhi-
 drato de L-7- $\left\{3-\text{---}2-(3,4\text{-dihidroxifenil})\text{-}2\text{-hidroxi-etila}\right.$
 mino $\text{---}7\text{-propil}\left.\right\}$ -teofilina de punto de fusión de 221 a 222
 °C.

321086

23



Ejemplo 2

80 g de 7-(gama-bencilaminopropil)-teofilina,
que se puede obtener por reacción de 7-(gama-cloropropil)
-teofilina con bencilamina, son disueltos en 250 cm³ de
5 alcohol etílico acuoso al 25% y son hervidos a reflujo ba
jo nitrógeno. Para ésto se añade gota a gota, bajo agita
ción, una solución de 20 g de 3,5-dihidroxi-omega-cloroa-
cetofenona en 130 cm³ de alcohol etílico en un espacio de
3 horas y se hierve durante otras 3 horas. Subsiguiente-
10 mente, se separa el alcohol por destilación, se agita bien
el residuo con 150 cm³ de agua caliente, se decanta el
agua y se agita la masa restante con 175 cm³ de ácido
clorhídrico al 5%. Después de 2 días se filtra con suc-
ción. Se obtienen 46 g. de clorhidrato de 7- $\left\{3-\left[2-(3,5-\right.$
15 $\left. \text{dihidroxifenil})-2\text{-oxo-etil-bencilamino}\right]-\text{propil}\right\}$ -teofili
na, que se purifican por extracción por ebullición con al
cohol etílico. El punto de descomposición es de 212 a 214
°C.

Para la hidrogenación catalítica se disuelven
20 10 g de la cetona así obtenida en una mezcla de 180 cm³
de agua y 75 cm³ de metanol y, después de la adición de 1
g de un catalizador de paladio al 10%-carbón, se agita
con hidrógeno. Después que se ha admitido la cantidad cal
culada de hidrógeno se filtra y se evapora en vacío. El
25 residuo cristalino es extraído por ebullición con alcohol
etílico y filtrado con succión. Se obtienen de esta mane
ra 5,5 g de clorhidrato de 7- $\left\{3-\left[2-(3,5-\text{dihidroxifenil})\right.\right.$
-2-hidroxi-etilamino]-propil $\left.\left.\right\}$ -teofilina de punto de fu
sión de 245 a 248°C.

30 La presente solicitud que corresponde a la pre-

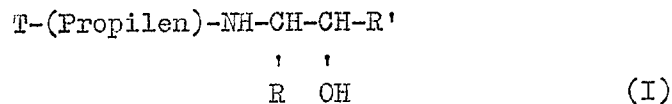


sentada en la República Federal Alemana, el 16 de Enero de 1965, bajo el número D 46266 IVd/12 p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

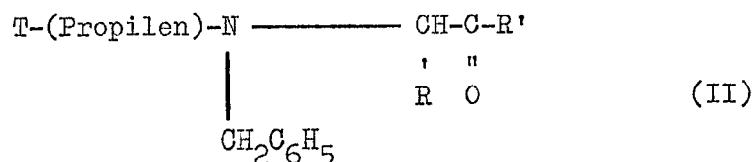
N O T A

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de alcoholixantina básicamente sustituidos, de fórmula general



15 en la que significan: T un radical 1,3- ó 3,7-dialcoholixantínil-(7 ó 1), R un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior de C₁ a C₆ y R' un radical hidroxiarilo; o de sus sales, caracterizado, porque se hidrogenan catalíticamente cetonas de fórmula general



17 en la que T, R y R' tienen la significación dada, y des-

321086

23



pués eventualmente se transforma según métodos conocidos y pasando por las sales de ácidos ópticamente activos, en las formas ópticamente activas.

5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque, como compuestos de fórmula general II, se emplean sustancias en las que T significa el radical teofilinil-(7) y R' un radical dihidroxifenilo.

3.- Un procedimiento para la preparación de derivados de alcohilxantina básicamente sustituidos.

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

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

Madrid, 23 DIC 1965

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,

G.D.S.

AM en