

330989



P.- 32.841

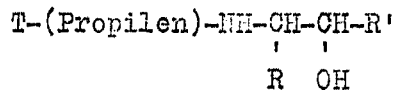
D 48 167 IVA/12 p

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
CERTIFICADO DE ADICION
en
E S P A Ñ A

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS ROESSLER, entidad alemana, establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 321.086, expedida el 3 de mayo de 1.966 por: "Un procedimiento para la preparación de derivados de alcoholxantina basicamente sustituidos".

En la patente principal Nº 321.086 expedida el 3 de Mayo de 1.966 se describen procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula general

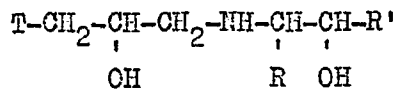


5

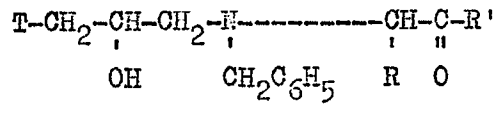
y sussales, significando T un radical 1,3- ó 3,7- dialcohol xantinilo (7- ó 1-), R un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior de C₁ a C₆ y R' un radical hidroxiarilo.

10

En la posterior realización del procedimiento se encontró que compuestos de fórmula general



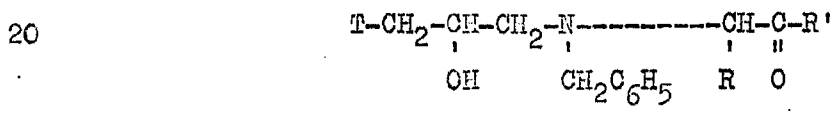
5 son también valiosos y se obtienen cuando se utilizan y se reducen de manera en si conocida materiales de partida de fórmula general



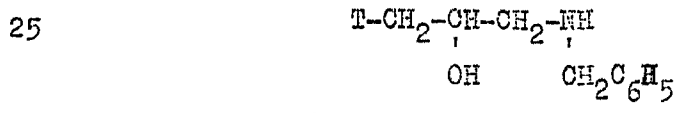
10 Para la reducción resulta especialmente apropiada la hidrogenación catalítica en presencia de uno de los catalizadores usuales, por ejemplo, metales nobles, a temperaturas comprendidas entre 20 y 80°C en disolventes, tales como agua, metanol, etanol, mezclas de agua y alcohol, etc. Los catalizadores pueden utilizarse con y sin sopor-

15 tes. Las bases obtenidas pueden ser transformadas de manera de por si conocida por medio de las sales de ácidos ópticamente activos, por ejemplo los tartratos, en las formas ópticamente activas.

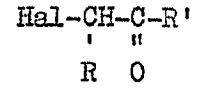
Los productos intermedios de fórmula general



pueden ser obtenidos de manera de por sí conocida por reacción de los derivados bencilamínicos descritos en la patente alemana 224.159/12p, de fórmula general



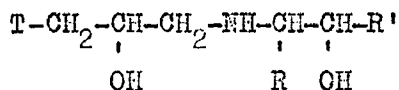
con halógeno-cetonas de fórmula general



30 Los compuestos de acuerdo con el invento de fór-



mula general



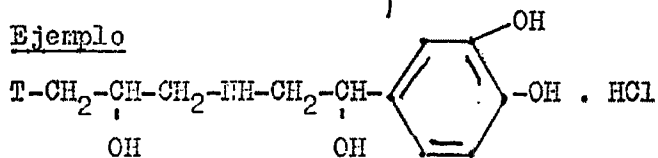
5 se caracterizan por una fuerte acción sobre el corazón y la circulación, y broncolítica. En la siguiente tabla se compara por ejemplo, el valor, encontrado en el preparado traqueal de la cobaya frente al espasmo de la histamina, de la acción broncolítica del producto A del procedimiento con el valor correspondiente del compuesto B antes descrito en la patente alemana 1.119.368.

Compuesto	Acción broncolítica papaverina = 1
A	500
B	0,77

15 Compuesto A = Clorhidrato de 7-{2-hidroxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamina-7-propil}-teofilina.

20 Compuesto B = Clorhidrato de 7-{2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino-7-etil}-teofilina.

Ejemplo



T = radical teofilinilo-(7)-

25 A una solución de 66,0 g. de 7-(2-hidroxi-3-bencilamino-propil)teofilina en 195 cm³ de alcohol etílico al 25%, se añade gota a gota en corriente de nitrógeno bajo agitación a 80°C de temperatura del baño de agua, una solución de 17,9 g. de 3,4-dihidroxi-omega-cloro-acetofenona en 100 cm³ de alcohol etílico en un espacio de 2 horas.

8 SEP.



Se sigue agitando durante dos horas mas a esta temperatura se acidifica con ácido clorhídrico alcoholico y se mezcla con 870 cm³ de alcohol etílico. Después de 24 horas, el clorhidrato precipitado de la 7-(2-hidroxi-3-bencilamino propil) teofilina en exceso (35,3 g.) es filtrado con succión y el filtrado es concentrado. El residuo es recogido con acetona y después de algún reposo se filtra con succión el clorhidrato de 7-{2-hidroxi-3-[2-(3,4-dihidroxi fenil) 2-oxo-etil-bencilamino]-propil }-teofilina separado por cristalización. Para la purificación se hierve con etanol. Rendimiento: 40,0 g; Punto de fusión: 185 a 188°C.

Los 40 g. de la cetona obtenida de esta manera son disueltos en caliente en 1280 cm³ de alcohol metílico acuoso al 50% y son hidrogenados a 50°C añadiendo 3,5 g. de catalizador de paladio-carbono al 10%. Después que, tras absorber aproximadamente 1 mol de H₂, se ha paralizado casi la absorción de hidrógeno, se filtra y se acaba la hidrogenación añadiendo otros 3,5 g. de catalizador. Subsiguientemente se filtra y se concentra en vacío. Se hierve el residuo con alcohol etílico, teniendo lugar una cristalización. Después de enfriar, se filtra con succión y se seca. Se obtienen 26,9 g. de clorhidrato de 7-{2-hidroxi-3-[2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil }-teofilina de punto de fusión de 209 a 211°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 9 de septiembre de 1.965, con el n° D 48.167 IVd/12 p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

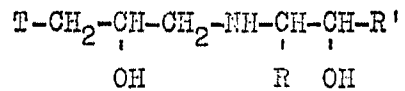
30

8 SEP. 1966

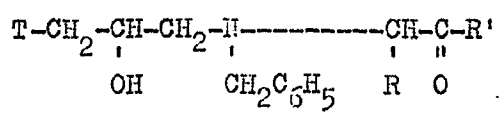
N O T A

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de CERTIFICADO DE ADICION, en España, son los siguientes:

10 1. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal nº 321.086 expedida el 3 de Mayo de 1.966 por "Un procedimiento para la preparación de derivados de alcohilxantina basicamente sustituidos" para la preparación de nuevos compuestos de fórmula general

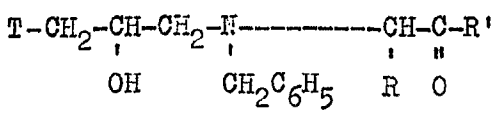


15 en la que T significa un radical 1,3- ó 3,7-dialcohilxantínilo-(7 ó 1)-, R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior de C₁ a C₆ y R' significa un radical hidroxiarilo, y de sus sales, caracterizadas por que se utilizan como materiales de partida compuestos de fórmula general



20 y porque dichos compuestos se reducen de manera en si conocida.

25 2. Las mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque, como compuestos de fórmula general



30 se utilizan sustancias en las que T significa un radical teofilinilo-(7)- y R' significa un radical dihidroxifenilo.



3. "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 321.086", expedida el 3 de mayo de 1.966 por: "Un procedimiento para la preparación de derivados de alcoholxantina basicamente sustituidos".

5

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

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

Madrid,

8 SEP. 1966

10

P.A.
Alberto de Elizaburu
For [illegible]