



P-33.780

R 9218

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 2 de diciembre de 1966, con el núm. 334.064

en

E S P A Ñ A

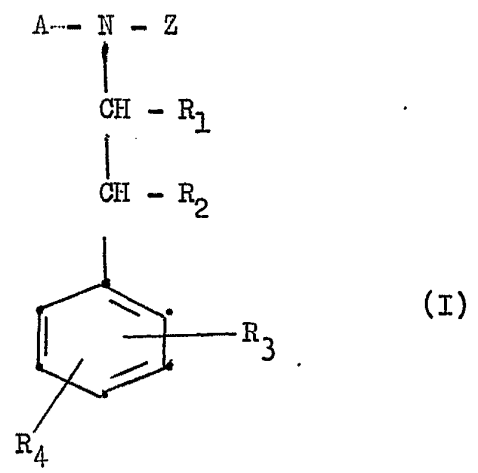
por VEINTE años

a nombre de "GEROT-PHARMAZEUTIKA" Dr. WALTER OTTO KOMAN-  
DITGESELLSCHAFT, entidad austriaca establecida en Baldiagasse  
6-8, Viena, Austria, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMINAS SUS-  
TITUIDAS".

=====

El objeto del presente invento es un procedimien-  
to para la preparaci6n de nuevas aminos sustituidas de la  
f6rmula general I, o sus sales con 6cidos farmac6uticamen-  
te aceptables:



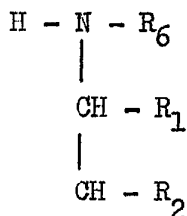
en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo alcoholo,  $R_2$  un átomo de hidrógeno o un grupo hidróxilo,  $R_3$  y  $R_4$  un grupo hidroxilo eventualmente eterificado, un halógeno o un grupo alcoholo; A representa un radical  $\text{Th}-\text{CH}_2-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$

5 o  $\text{Th}-\text{CH}-\text{CH}_2$ , en que Th significa teobromina o teofilina y  $R_5$  significa hidrógeno o un grupo hidróxilo; y Z puede tener la misma significación que A o puede significar un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, con la condición de que cuando Z significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, el sustituyente A significa un grupo

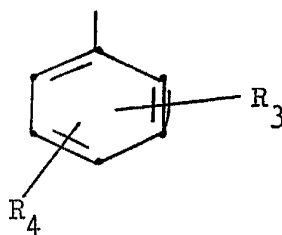
10  $\text{Th}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ .

Estos nuevos compuestos pueden ser preparados haciendo reaccionar directamente un compuesto de fórmula

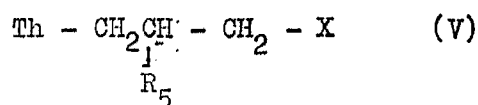
15 la IV



(IV)

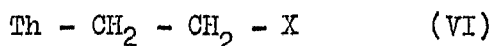


en que  $R_1$  a  $R_4$  tienen las anteriores significaciones y  $R_6$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, con un compuesto de fórmula V



o con un compuesto de fórmula V y un compuesto de fórmula VI

5



en que Th y  $R_5$  tienen la significación anterior y X representa un halógeno, o haciendo reaccionar primeramente con epiclorhidrina y haciendo reaccionar después los productos de reacción resultantes con teobromina o teofilina o eventualmente con ambos.

10

Los compuestos de acuerdo con el invento son medicamentos valiosos y se caracterizan entre otras cosas por una sobresaliente acción simpatomimética y acción sobre el corazón y la circulación.

15

Los siguientes ejemplos explican el invento,



pero sin limitarlo a ellos.

Ejemplo 1.- 27,27 g. de clorohidroxipropil-teofilina y 16,65 g de nor-efedrina son disueltos en caliente en isopropanol. A esto se añade entonces lentamente una suspensión de 4,0 g de sosa caústica en isopropanol. Después de efectuada la adición se calienta adicionalmente todavía durante 3 horas a reflujo.

El NaCl separado es filtrado y el filtrado es concentrado. El residuo es recristalizado a partir de etanol diluido. El rendimiento bruto de norefedrina-N-hidroxipropilteofilina es de 84%.

Ejemplo 2.- 15,12 g de d,l-norefedrina y 27,27 g de clorohidroxipropilteofilina son disueltos en caliente en 60 ml de xileno, y se calienta durante 6 horas a reflujo. El xileno es separado por destilación y el residuo es hervido con acetona hasta que toda la masa se presenta en forma de polvo blanco y en la cromatograma de capa delgada ya no se puede reconocer ninguno de los materiales de partida. El residuo es recristalizado a partir de etanol-acetona. Rendimiento: 35,5 g de clorhidrato de norefedrina-N-hidroxipropil teofilina, punto de fusión 208-222°C.

Ejemplo 3.- 27,27 g de clorohidroxipropil teofilina y 38,75 g de norefedrin-hidroxipropil teofilina son hechos reaccionar, análogamente al ejemplo 1, con 4,0 g de sosa caústica en caliente y en presencia de isopropanol como disolvente. Se obtiene la norefedrin-N-dihidroxipropil-teofilina con un rendimiento de 75%.

Ejemplo 4.- 13,64 g de clorohidroxipropil teofilina y 8,71 g de efedrina con 1/2 mol de agua de cristalización son disueltos en caliente en 150 ml de isopropanol



añadiéndose, bajo ebullición y agitación durante 1½ horas, 2,0 g de NaOH, suspendidos en isopropanol. Entonces se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción, todavía caliente es separada por filtración del cloruro de sodio; el filtrado es concentrado en vacío. La masa fundida solidificada es triturada, es extraída con éter y después se separa el éter por evaporación en vacío. El rendimiento bruto es de 90,1%.

Ejemplo 5. - 18,97 g de clorhidrato de d,l-m-hidroxifenil-1-amino-2-etanol son transformados en la base bajo atmósfera protectora de nitrógeno. Se obtienen 13,5 g de base libre en forma del hidrato. De éstos, se hacen reaccionar 8,56 g con 13,64 g de clorhidroxipropil teofilina en presencia de 10,37 g de carbonato de potasio anhidro en 50 ml de N,N-dimetilformamida bajo atmósfera protectora de nitrógeno a 130-150°C. Después de 12 horas está acabada la reacción. Se separa por filtración, se concentra en vacío, se transforma en el clorhidrato y se recristaliza éste a partir de etanol-acetona. Se obtienen 10,6 g de clorhidrato de 7-β-(β'-fenil-β'-hidroxi-etilamino)-hidroxipropil-7-teofilina.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Austria con fecha 10 de diciembre de 1965 bajo el Nº A 11118/65 y con fecha 22 de marzo de 1966, bajo el Nº A 2727/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

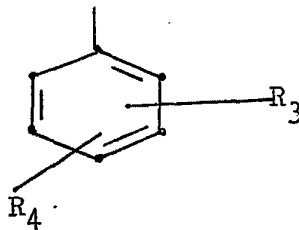
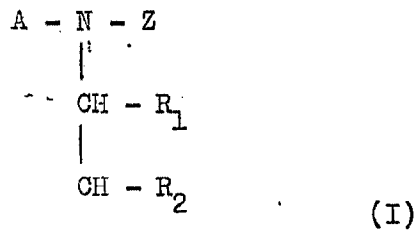


N O T A

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

5

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevas aminas sustituidas de la fórmula general I, o sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables



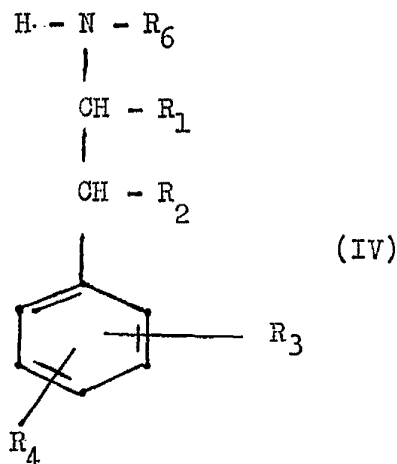
10 en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo alcohol,  $R_2$  hidrógeno ó un grupo hidroxilo,  $R_3$  y  $R_4$  un grupo hidroxilo eventualmente eterificado, un halógeno o un grupo alcohol, A representa un radical  $Th-CH_2-\underset{\substack{| \\ R_5}}{CH}-CH_2-$  o  $Th-CH-CH_2-$

15 en que Th significa teobromina o teofilina y  $R_5$  significa hidrógeno o un grupo hidroxilo, y Z puede tener la misma significación que A o puede significar un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, con la condición de que cuando Z signi-

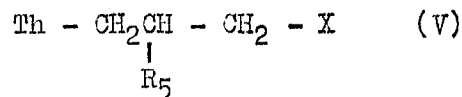


fica un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, el sustituyente A significa un grupo  $\text{Th}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2$ , caracterizado

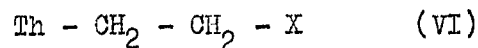
porque se hace reaccionar directamente un compuesto de fórmula IV



5 en que  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_4$  tienen las significaciones anteriores y  $\text{R}_6$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula V y un compuesto de fórmula V

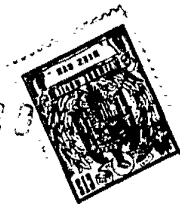


o con un compuesto de fórmula V y un compuesto de fórmula VI



10 en que Th y  $\text{R}_5$  tienen la significación anterior y X representa halógeno, o se le hace reaccionar primeramente con epiclorhidrina y se hacen reaccionar entonces los productos de reacción resultantes con teobromina o teofilina o eventualmente con ambas.

2.- Un procedimiento para la preparación de nue-



vas aminoras substituídas.

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

5 La presente Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 Julio 1924

P.A.

Alberto Elorza

RM