

P - 35.993

R 9745



344285

### Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA por 20 años

a nombre de "GEROT-PHARMAZEUTIKA "DR. WALTER OTTO  
KOMMANDITGESELLSCHAFT

entidad / ~~de nacionalidad~~ austriaca

con domicilio en Baldiagasse 6-8, Viena, Austria,

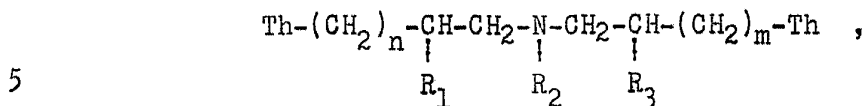
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVAS AMINAS  
SUSTITUIDAS" (Clase Internacional CO7c)

---

18-9-67



El objeto del presente invento lo constituyen nuevas aminas sustituidas de la fórmula general



en la que Th significa un resto de teofilinas o teobromina y  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_3$  un átomo de hidrógeno o un grupo hidróxilo,  $\text{R}_2$  un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, isoalcoholo, hidroxialcoholo o hidroxiiisoalcoholo, m y n son de 0 a 2, con la condición de que por lo menos uno de los radicales  $\text{R}_1$  o  $\text{R}_3$  signifique un átomo de hidrógeno y por lo menos uno de los índices m y n sea igual a la unidad, estando sustituido uno de los grupos  $\text{R}_1$  o  $\text{R}_3$ , que sea distinto de H, en el átomo de C que se halla junto al grupo  $(\text{CH}_2)_m$  ó  $(\text{CH}_2)_n$ , en el que el índice m ó n es igual a uno, así como un procedimiento para su fabricación.

Como ejemplos de compuestos de acuerdo con el invento se citan:

- 7 -  $\beta$  -hidroxipropiloteofilina- (7-etilo-teofilina) -  
20 (  $\beta$  - hidroxietilo)-amina, punto de fusión 154 - 156°C,  
7 -  $\beta$  -hidroxipropiloteofilina-(7-etilo-teofilina)-isobutiloamina, punto de fusión 179 - 181°C,  
7 -  $\beta$  -hidroxipropiloteofilina-(7-etilo-teofilina)-n-butilo-  
25 tilo-amina, punto de fusión 143 - 146°C

Como ácidos para la fabricación de las sales farmacéuticamente utilizables interesan todos los ácidos inorgánicos y orgánicos que sean conocidos para fines análogos. Como ejemplos de ácidos inorgánicos se citará, sobre todo, el ácido clorhídrico y el sulfurico; como ejemplos de ácidos orgánicos se citarán el ácido

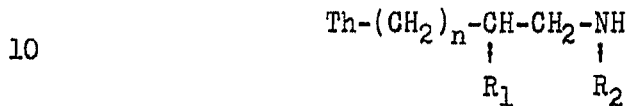
22 SEP 1968



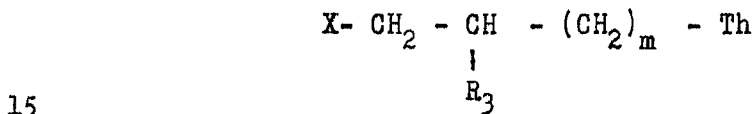
maléico, el ácido acético, el ácido nicotínico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, etc.

Los compuestos según el invento son medicamentos valiosos y se caracterizan sobre todo por una acción dilatadora de la coronaria.

El procedimiento según el invento reside en que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general:



con un compuesto de la fórmula general:



en cuyos compuestos tienen el significado arriba indicado los símbolos Th, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, así como los índices m y n, y X representan un átomo de halógeno, y , en el caso de que el símbolo R<sub>2</sub> signifique un átomo de hidrógeno, eventualmente se hace reaccionar la amina secundaria así obtenida con un compuesto de la fórmula general R<sub>2</sub>X, en el que X y R<sub>2</sub> tienen el significado arriba indicado, pero el último no representa un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento, sin limitarlo por ello.

Ejemplo 1º:

12,13 gr de β -cloroetiloteofilina (0,05 mol) se calienta a reflujo con 16,72 gr de γ -amino-β -hidroxipropiloteofilina (0,075 mol) en 50 ml de isopropa-







Sustancia	DL 50 mgr/kg de ra- tón		Influencia sobre la duración del recorrido por un corazón aislado de cobaya (Ensayo de Langendorff).
	en vena	oral	
$\beta$ -hidroxipro- pil-teofili- na	-	-	1
Th 601	650	mejor que 4000	1
Th 611	155	1750	3
Th 612	270	2300	3,6

15 Th 601 = 7- $\beta$ -hidroxipropiloteofilina-(7-etilo-teofilina)-  
 $\beta$ -hidroxitilo-amina.

Th 611 = 7-etiloteofilina-( $\beta$ -hidroxipropiloteofilina)-bu-  
tiloamina.

20 Th 612 = (7-etiloteofilina)-(7- $\beta$ -hidroxipropiloteofi-  
lina)-(isobutilo)-amina.

Ejemplo 9:

25 12,13 g de  $\beta$ -cloroetilteobromina (0,05  
moles) son calentados a reflujo con 16,72 g de  $\gamma$ -ami-  
no- $\beta$ -hidroxipropilteobromina (0,075 moles) en 50 mili-  
litros de isopropanol. Después de terminada la reacción,  
se concentra algo y el residuo es recristalizado a partir  
de etanol y subsiguientemente es hecho reaccionar con un  
exceso de etilenclorhidrina. De esta manera, se obtiene  
30 la 7- $\beta$ -hidroxipropilteobromin-(7-etil-teobromin)-( $\beta$ -

18-9-67

- 6 -

344285



hidroxietil)-amina, p. de f. 168-172°C.

Ejemplo 10.

5 11,15 g. de teobromínetilamina (0,05 moles) son hechos reaccionar, análogamente al ejemplo 9, con 17,72 g de epoxipropilteobromina (0,075 moles) en 50 mililitros de isopropanol, y el producto de reacción obtenido es tratado subsiguientemente con cloruro de isobutilo. De esta manera, se obtiene la (7-etilteobromin)-(7-β-hidroxi-  
10 xipropilteobromin)-(isobutil)amina, p. de f. 187-189°C.

Ejemplo 11.

15 13,97 g de 7-etilteobromin-n-butylamina (0,05 moles) son hechos reaccionar, análogamente al ejemplo 9, con 17,72 g de epoxipropil teobromina (0,075 moles) en 50 mililitros de isopropanol. De esta manera se obtiene la 7-etilteobromin-(β-hidroxi-propilteobromin)butylamina. P. de f. 149-151°C.

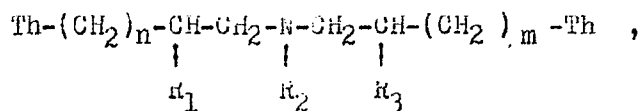
Ejemplo 12.

20 5,35 g de 7-etilteobromin-(β-hidroxietil)-amina (0,02 moles) y 8,18 g de clorohidroxipropilteobromina (0,03 moles) son hechos reaccionar análogamente al ejemplo 4. De esta manera, se obtiene 7-β-hidroxipropilteobromin-(7-etil-teobromin)-(β-hidroxietil)amina, p. de  
25 f. 168-172°C.

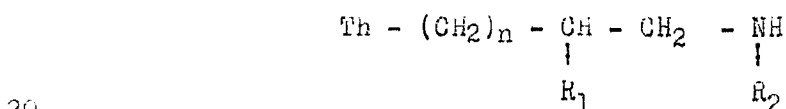
Ejemplo 13.

30 5,59 g de 7-etilteobromin-(n-butyl)-amina (0,02 moles) son hechos reaccionar, análogamente al ejemplo 4, con 8,18 g de clorohidroxipropilteobromina



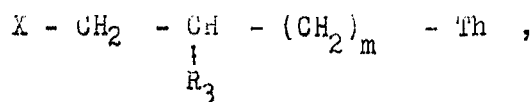


5 en la que Th significa un resto de teofilina o de teobromina y  $R_1$  y  $R_3$  significan un átomo de hidrógeno o un grupo hidróxilo,  $R_2$ , un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, isoalcoholo, hidroxialcoholo o hidroxialcoholo, m y n valen de 0 hasta 2, con la condición de que por lo menos uno de los radicales  $R_1$  o  $R_3$  signifique un átomo de hidrógeno y por lo menos uno de los índices 10 m y n sea igual a la unidad, estando sustituido un grupo  $R_1$  o  $R_3$ , que sea distinto de H, en el átomo de C, que se halla junto al grupo  $(\text{CH}_2)_m$  ó  $(\text{CH}_2)_n$ , en el que el índice m ó n sea igual a la unidad, o las sales de éstos 15 con ácidos farmacéuticamente utilizables, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



20

con un compuesto de la fórmula general



25

compuestos en los que los símbolos Th,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , así como los índices m y n tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de halógeno o significa junto con  $R_3$  un grupo epóxido, y, en el caso de que el 30 símbolo  $R_2$  signifique un átomo de hidrógeno, eventualmen

**344285**



te se hace reaccionar la amina secundaria así obtenida con un compuesto de la fórmula general  $R_2X$  , en la que X y  $R_2$  tienen el significado de arriba, pero el último no significa un átomo de hidrógeno, y eventual-  
5 mente se transforma en la sal el compuesto así obtenido.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se transforma  $\beta$ -cloroetiloteofilina con  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxipropiloteofilina y etilenoclorohidrina en 7- $\beta$ -hidroxipropiloteofilina (7-etilo-teofilina)-( $\beta$ -hidroxietilo)-amina.  
10

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque se transforma teofilina-etiloamina con epoxipropiloteofilina y cloruro de isobutilo en (7-etiloteofilina)-(7- $\beta$ -hidroxipropiloteofilina)-(isobutilo)-amina.  
15

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª , caracterizado porque se transforma 7-etiloteofilina-n-butiloamina con epoxipropiloteofilina en 7-etiloteofilina-( $\beta$ -hidroxi-propilteofilina)-butiloamina.  
20

5ª.- Un procedimiento para la producción de nuevas aminas sustituidas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.  
25

344265

22



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

Madrid,

22 SEP. 1967

P.A.

Alberta de Elizabeth

344285