

401839

17 ABO. 1922

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

P.- 50.713

PL/El deutsches Patent  
1095.285

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INTRODUCCION en ESPAÑA

por DIEZ años

A nombre de CHEMLEWERK HOMBURG, ZWEIGNIEDERLASSUNG DER  
DEUTSCHEN GOLD-UND SILBER-SCHEIDANSTALT VORMALS  
ROESSLER

entidad alemana

Int. Cl.: <u>C07C//A61K</u>
-----------------------------

establecida en Daimlerstrasse 25, 6000 Frankfurt, República  
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
ALCOHILXANTINA BASICAMENTE SUSTITUIDOS"

401839



Ya es sabido preparar alcohilxantinas básicamente sustituidas por medio de reacción de compuestos de halógenoxantina con dialcoholaminas.

Se ha encontrado ahora que, de modo análogo, por reacción de 1- ó 7-halógenoalcohol-3,7- ó -1,3-dimetilxantinas con oxialcoholaminas primarias, que en el radical alcoholilo pueden estar sustituidas eventualmente por un grupo fenilo, a temperatura elevada, se llega a derivados de aminoalcoholxantina que en el átomo de nitrógeno no amínico están sustituidos por radicales oxialcoholilo. Los grupos OH no son modificados durante estas reacciones. En calidad de aminoalcoholes son apropiados aminoetanol y compuestos homólogos de éste, así como oxialcoholaminas sustituidas alifáticamente o aromáticamente en el radical alcoholilo. La reacción se puede realizar en masa fundida o con utilización de disolventes orgánicos. Los derivados oxialcoholaminoalcoholílicos obtenidos se caracterizan por buena solubilidad en agua, pequeña toxicidad y valiosas propiedades farmacológicas.

La superioridad terapéutica de los compuestos de acuerdo con el invento en comparación con los compuestos de 7-(dialcoholaminoalcohol)-teofilina conocidos se desprende de la siguiente comparación:

El efecto dilatador de la coronaria de los derivados oxialcoholamínicos se encuentra dentro del or-

401839

17 AGO 1972



den de magnitud del de las conocidas dimetilaminoetilteofilinas y dietilaminoetilteofilinas. Sin embargo, tal como lo muestran ensayos con animales, en los compuestos de acuerdo con el invento no aparecen prácticamente efectos secundarios ni complicaciones, tales como el efecto convulsivo típico de las dialcoholaminoalcohol-teofilinas. Además de ello, los compuestos de acuerdo con el invento se caracterizan por una toxicidad considerablemente reducida. Esta menor toxicidad de los compuestos de acuerdo con el invento se desprende de la siguiente comparación de los correspondientes valores de DL<sub>50</sub> (en el ratón).

7-(dimetilaminoetil)-teofilina.HCl	182,0 mg/kg
7-(dietilaminoetil)-teofilina.HCl	182,3 mg/kg
7-beta- $\int$ beta'-(oxietilamino)-etil $\int$ -teofilina.HCl	3490,0 mg/kg
1-7- $\int$ beta-(beta'-fenil-beta'-oxi-isopropilamino)-etil $\int$ -teofilina.HCl	536,0 mg/kg
d,1-7- $\int$ beta-(beta'-fenil-beta'-oxi-isopropilamino)-etil $\int$ -teofilina.HCl	575,0 mg/kg
1-1- $\int$ beta-(beta'-fenil-beta'-oxi-isopropilamino)-etil $\int$ -teobromina.HCl	374,0 mg/kg

Ejemplo 1.

48,4 g de 7-(beta-cloroetil)-teofilina son calentados en un baño de aceite de 130 a 150°C durante 7 horas juntamente con 30,4 g de monoetanolamina. A con-

13.8.72  
FC

401839

17 A



tinuación se disuelve en alcohol etílico y se acidifica con ácido clorhídrico alcohólico.

Los 41 g de clorhidrato de 7- $\beta$ -(beta'-oxietilamino)-etil-teofilina precipitados son recristalizados en alcohol etílico. El punto de descomposición se encuentra a 228°C.

Ejemplo 2.

Una mezcla de 30 g de d,l-norefedrina, 25 g de 7-(beta-cloroetil)-teofilina y 50 cm<sup>3</sup> de xileno es puesta en ebullición bajo reflujo durante 6 horas. A continuación se mezcla con el mismo volumen de alcohol etílico y se precipita el clorhidrato de 7- $\beta$ -(beta'-fenil-beta'-oxi-isopropilamino)-etil-teofilina resultante por medio de adición de ácido clorhídrico alcohólico. Se filtra con succión y se extrae por ebullición con alcohol etílico con el fin de efectuar la purificación. El rendimiento es de 39,8 g. Punto de fusión 244°C. A partir de las aguas madres alcohólicas se puede recuperar d,l-norefedrina que no ha reaccionado.

20

Ejemplo 3.

En 113 g de l-norefedrina fundida se incorporan 73 g de 7-(beta-cloroetil)-teofilina y se calienta la masa a 120 hasta 130°C durante 6 horas. Luego la mezcla de reacción es disuelta con 500 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico hirviendo y después del enfriamiento se ajusta con aci

401839

17 AGO 1972



do clorhídrico alcohólico a un valor de pH de aproximada-  
mente 4. De este modo precipita el clorhidrato de 1-7- $\beta$ -  
ta-(beta'-fenil-beta'-oxi-isopropilamino)-etil  $\gamma$ -teofili-  
na. Se filtra con succión, se extrae por ebullición con  
5 400 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico con el fin de efectuar la pu-  
rificación y después del enfriamiento se filtra con succión  
de nuevo. Punto de fusión 242 a 244°C (con descomposición).

Ejemplo 4.

Una mezcla de 9,7 g de 1-(beta-cloroetil)-  
10 -teobromina, 15 g de 1-norefedrina y 5 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico  
absoluto es calentada durante 8 horas a 110 hasta 125°C.  
A esto se añaden 80 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico absoluto y se  
acidifica con ácido clorhídrico alcohólico. De este modo  
precipitan 13 g de clorhidrato de 1-1- $\beta$ -(beta'-fenil-  
15 -beta'-oxi-isopropilamino)-etil  $\gamma$ -teobromina. Para la pu-  
rificación se extrae por ebullición con alcohol etílico ab-  
soluto. El punto de fusión es de 241 a 242,5°C.

Ejemplo 5.

Una mezcla, consistente en 7,5 g de  
20 gamma-bromoetil-teofilina, 11,3 g de 1-norefedrina y 12,5  
cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico es puesta en ebullición bajo  
agitación y reflujo durante 6 horas. Se mezcla con 30 cm<sup>3</sup>  
de alcohol etílico y se ajusta con ácido clorhídrico alco-  
hólico un valor de pH de 5 a 6. Después de 2 días se filtra  
25 con succión el clorhidrato de 7- $\gamma$ -(beta'-fenil-beta'-

401839

17 AGO 1972



-oxi-isopropilamino)-propil-7-teofilina precipitado (9,2 g), se recristaliza varias veces en alcohol y se seca en la pistola de secado. El punto de fusión es de 243 a 244°C.

Ejemplo 6.

5 Una mezcla de 0,8 g de épsilon-bromoamil-teofilina, 1,08 g de l-norefedrina y 2,5 cm<sup>3</sup> de alcohol iso-propílico es puesta en ebullición bajo reflujo durante 6 horas. A continuación se disuelve en alcohol etílico, se acidifica débilmente con ácido clorhídrico alcohólico y  
10 se filtra con succión. Se obtiene 1 g de clorhidrato de 7-[epsilon-(beta'-fenil-beta'-hidroxi-isopropilamino)-amil-7]-teofilina, que es purificado por recristalización en alcohol etílico. Punto de fusión 223°C.

Ejemplo 7.

15 23 g de beta-hidroxi-beta-fenil-etilamina, 21,2 g de 7-(beta-bromoetil)-teofilina y 15 cm<sup>3</sup> de etanol son calentados a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción es diluida con 30 cm<sup>3</sup> de etanol y es neutralizada con ácido bromhídrico. Después de que la mezcla  
20 ha permanecido en reposo en frío durante varios días, el producto es filtrado con succión y recristalizado dos veces en etanol. De este modo se obtienen 13 g de bromhidrato de 7-[beta-(beta'-hidroxi-beta'-fenil-etilamino-etil-7)-teofilina con el punto de fusión de 182 a 183°C.

17 AGO 1972

401839



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta Patente de

5 Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de alcoholxantina básicamente sustituidos o de sus sales, por reacción de halógenoalcoholxantinas con aminas, caracterizado porque se hacen reaccionar 1- ó

10 7-halógenoalcohol-3,7- ó -1,3-dimetilxantinas con oxialcoholaminas primarias, que en el radical alcoholo pueden estar sustituidas eventualmente por un grupo fenilo, a temperatura elevada.

15 2.- Procedimiento para la preparación de derivados de alcoholxantina básicamente sustituidos.

13.8.72  
FC

401839



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

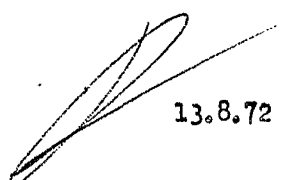
Esta Memoria consta de ocho hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 17 AGO. 1972

P.A.

  
Alberto de Elizaburu  
Por Poder.

  
13.8.72 FC

- 8 -