

405913

17 AGO



P.-51.551

Deutsches Patent
1119868 Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²: C07D

para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION por 10 años

a nombre de CHEMIEWERK HOMBURG, ZWEIGNIEDERLASSUNG DER
DEUTSCHEN GOLD- UND SILBER-SCHIEDEANSTALT VORMALS
ROESSLER

entidad alemana

establecida en Daimlerstrasse 25, 6000 Frankfurt,
República Federal Alemana

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

(Clase Internacional C07d)

11.8.72

- 1 -

405913

17 A



Objeto de la DAS alemana número 1.011.424 es un procedimiento para la preparación de derivados de 7-alcoholxantina básicamente sustituidos o sus sales, que está caracterizado porque se hacen reaccionar 7-halógeno-
5 alcoholxantinas con amoniaco o aminas primarias, a temperaturas elevadas.

Objeto de la DAS alemana número 1.095.285 no publicada previamente es un procedimiento para la preparación de derivados de alcoholxantina sustituidos que
10 llevan, en la cadena lateral grupos amino secundarios así como grupos hidroxilo alcohólicos. Estos compuestos se caracterizan, en comparación con los compuestos conocidos, por su superioridad terapéutica. Resultan ventajas, por ejemplo, con respecto al efecto dilatador de la coronaria,
15 la amplitud terapéutica, la toxicidad reducida y el efecto sobre la presión sanguínea.

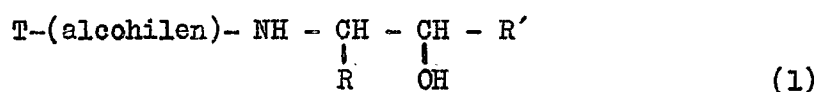
El invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados de alcoholxantina sustituidos, que en la cadena lateral contienen grupos amino
20 secundarios y grupos hidroxilo libres. De acuerdo con este procedimiento se pueden preparar no solamente los compuestos descritos en la anterior solicitud, sino que el mismo es apropiado especialmente también para la obtención de compuestos de esta clase, que no han podido ser prepara-
25 dos hasta ahora según los procedimientos hasta el momento



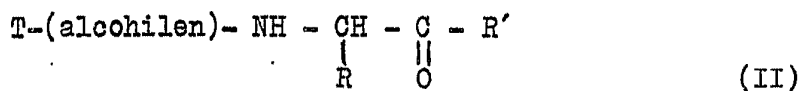
propuestos.

Estos nuevos compuestos consisten en derivados de alcoholxantina los cuales, junto a los grupos amino secundarios y grupos hidroxilo libres, contienen en la cadena lateral grupos hidroxiarilo.

Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general



en la que T significa un radical 1,3- ó 3,7-dialcohol-
 10 xantinilo-(7 ó 1), preferiblemente el radical teofilinilo-
 (7), R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de bajo peso molecular y R' significa un radical hidroxiarilo, por ejemplo el radical monohidroxifenilo o dihidroxifenilo, o de sus sales. El procedimiento está caracterizado porque se hidrogenan catalíticamente cetonas de
 15 la fórmula general



en la que T, R y R' tienen los significados arriba indicados y R' puede significar además también el radical ben-

405913

17 A

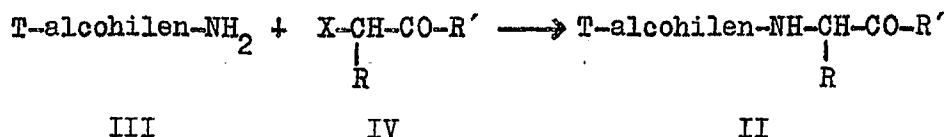


5 ciloxiarilo, para formar los compuestos de la fórmula general I. En calidad de catalizadores entran en consideración los catalizadores metálicos finamente divididos usuales, por lo tanto por ejemplo catalizadores de meta-
5 les nobles, tales como platino.

El procedimiento se puede llevar a cabo a temperaturas normales o a temperaturas elevadas. Convenientemente se trabaja en un margen de temperaturas de aproximadamente 30 a 60°C. El radical alcoholeno en
10 las fórmulas generales I y II significa especialmente un radical alcoholeno saturado de cadena recta con 2 a 5 átomos de carbono. Si se trabaja con compuestos en los cuales R' significa un radical benciloxiarilo, durante la hidrogenación catalítica, bajo las condiciones en las
15 que la cetona es reducida para formar el alcohol, también se desdoblan por hidrogenación los grupos benciloxi situados junto al núcleo aromático.

Para la preparación de las cetonas de la fórmula general II, que son empleadas según el procedimiento como sustancias de partida, es apropiado especialmente el siguiente modo:
20

Se hacen reaccionar aminoalcoholxantinas de la fórmula general III con una halógenocetona de la fórmula IV



En estas fórmulas generales, T, R y R' tienen los significados indicados, mientras que X significa un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo.

Si se parte de compuestos de la fórmula general IV en los cuales R' significa un radical benciloxiarilo, por ejemplo un radical benciloxifenilo, para la obtención de los compuestos de la fórmula general II se puede desdoblar el radical benciloxi por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo a base de paladio. De este modo es posible separar por hidrogenación el radical bencilo, sin que sea atacado el grupo ceto.

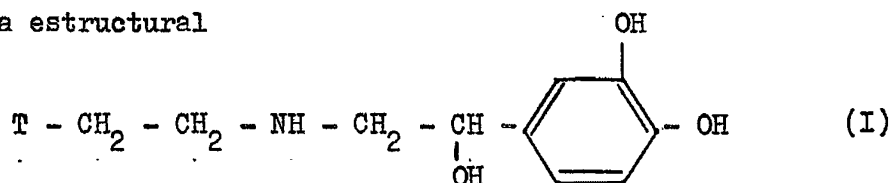
Las reacciones entre las aminoalcoxi-xantinas de la fórmula general III y las halógenocetonas de la fórmula general IV se pueden llevar a cabo en un disolvente. Preferiblemente, se utilizan para esto alcoholes inferiores, anhidros o acuosos. El procedimiento se puede llevar a cabo a temperaturas normales y elevadas, especialmente a temperaturas por debajo de 100°C. Convenientemente se utiliza en esta condensación un exceso de la amina. Para procedimientos de preparación de las sus-

405913

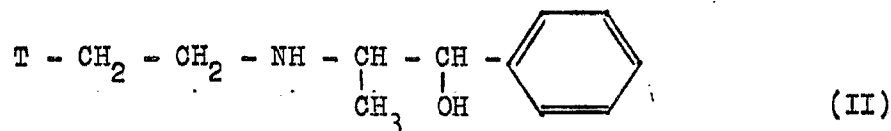


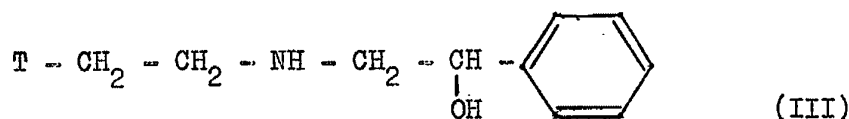
tancias de partida no se precisa de una protección dentro del marco de este invento.

Los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con el procedimiento se caracterizan, en comparación con los compuestos análogos, los cuales sin embargo en el radical arilo no contienen ningún grupo hidroxilo, se caracterizan por un efecto terapéuticamente mejorado. Especialmente, los compuestos de acuerdo con el invento muestran una iniciación de efecto muy rápida, que eventualmente se puede comprobar inmediatamente, mientras que los citados compuestos más antiguos tienen una iniciación de efecto sólo después de haber transcurrido un más largo intervalo de tiempo, por ejemplo de 15 minutos. La comparación del producto del procedimiento de la siguiente fórmula estructural



con los compuestos de las fórmulas estructurales





muestra las siguientes ventajas del compuesto obtenido de acuerdo con el procedimiento:

1.- El efecto acrecentador de la presión sanguínea del compuesto I se inicia en el hombre inmediatamente después de inyección. El compuesto de la fórmula II actúa sólo aproximadamente 15 minutos después de la inyección.

2.- La dosis del compuesto I necesaria en el hombre asciende sólo a una décima parte hasta una veinteava parte de la cantidad necesaria cuando se utiliza el compuesto II.

3.- El compuesto III no actúa de ningún modo acrecentando la presión sanguínea.

Es especialmente llamativo el efecto nuevo del compuesto de acuerdo con el invento después de haberse introducido dos grupos hidroxilo en el radical arilo.

Ejemplo 1

5,5 g de clorhidrato de 7- β -(β' -para-hidroxifenil- β' -oxoetilamino)-etil- γ -teofilina

405913 17



son disueltos en 375 cm³ de agua destilada y son agitados con hidrógeno a 45°C con adición de 0,8 g de óxido de platino. Después de que ha cesado la absorción de hidrógeno, se filtra y se concentra por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en alcohol metílico, se filtra, y se precipita con acetato de etilo el clorhidrato de 7-[beta-(beta'-para-hidroxifenil-beta'-hidroxietilamino)-etil]-teofilina. El producto, que se ha vuelto cristalino después de algún reposo, es filtrado con succión y es secado en el desecador. Se obtienen de este modo 4,2 g del producto de punto de fusión 182 a 184°C.

Ejemplo 2

7,1 g de clorhidrato de 7-[beta-(beta'-3,4-dihidroxifenil-beta'-oxoetilamino)-etil]-teofilina son disueltos en 500 cm³ de agua destilada y son hidrogenados a 48°C con adición de 1 g de óxido de platino. Cuando, después de aproximadamente 5 horas, ya no se absorbe nada más de hidrógeno, se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. Para la purificación, se recoge en alcohol metílico y se mezcla con acetato de etilo. El clorhidrato 7-[beta-(beta'-3,4-dihidroxifenil-beta'-hidroxietilamino)-etil]-teofilina, que se separa por cristalización después de algunos días, es filtrado con succión y

405913



secado en el desecador. De este modo se obtienen 6,1 g del compuesto de punto de fusión 176 a 178°C.

Ejemplo 3

7- \int beta-(beta'-para-benciloxifenil-
5 beta'-oxopropilamino)-etil \int -teofilina son disueltos en
600 cm³ de alcohol acuoso al 50% y son hidrogenados a
la temperatura ambiente con adición de 1 g de paladio
sobre sulfato de bario. Cuando, después de 6 horas, ha
cesado prácticamente la absorción de hidrógeno, se fil-
10 tra, se añaden 0,3 g de óxido de platino y se continúa
hidrogenando a 50 hasta 60°C hasta que se han absorbido
2 moles de hidrógeno. A continuación se filtra, se con-
centra por evaporación en vacío y se recristaliza en al-
cohol metílico. Se obtienen 3 g de clorhidrato de 7- \int be-
15 ta-(beta'-para-hidroxifenil-beta'-hidroxipropilamino)-
etil \int -teofilina de punto de fusión 208 a 209°C.

Ejemplo 4

Se obtiene clorhidrato de 7- \int beta-
(beta'-meta-hidroxifenil-beta'-hidroxipropilamino)-
20 etil \int -teofilina de modo análogo a como se obtiene el
producto del procedimiento según el Ejemplo 3. Punto

405913

17

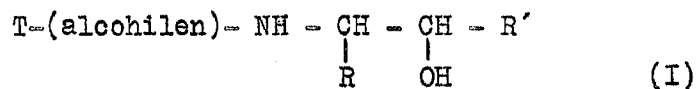


de fusión 174 a 176°C.

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 solicitud de Patente de Introducción por DIEZ años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de alcohilxantina básicamente sustituidos de la fórmula general

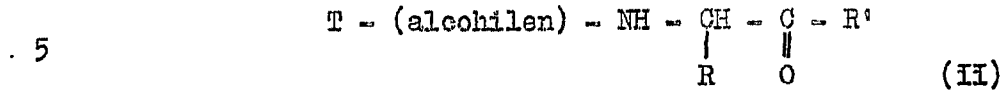


en la que T significa un radical 1,3- ó -3,7-dialcohilxantinilo-(7 ó 1), R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de bajo peso molecular y R' significa

ME
12.8.72



un radical hidroxiarilo, o de sus sales, caracterizado porque se hidrogenan catalíticamente cetonas de la fórmula general



en la que T, R y R' tienen los significados indicados y R' puede significar además de ello también el radical benciloxiarilo, para formar los compuestos de la fórmula general I.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de sustancias de partida se utilizan compuesto de la fórmula general II en los que T representa el radical teofilenilo-(7) y R' significa un radical monohidroxifenilo o dihidroxifenilo.

15

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la hidrogenación se lleva a cabo con un gas que contiene hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos finamente divididos, convenientemente en un margen de temperaturas de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 60°C.

20

4.- Procedimiento para la preparación de derivados de alcoholisantina básicamente sustituidos.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria

MCE
7.9.72
MCM

405913

17 AGO



que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P.A. 17 AGO. 1972

Alberdo de Elizaburu
For Pader




12.8.72
JJV