

415782



415782
F.e. 18-11-75
E.C. CO7D/AG/K

PATENTE DE INVENCION

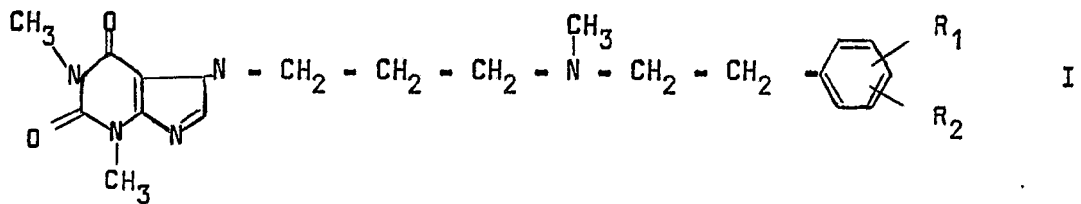
que por veinte años, para España, se solicita a favor de la Firma - KNOLL AG. CHEMISCHE FABRIKEN, entidad alemana, residente en LUDWIGS HAFEN AM RHEIN (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA TEOFILINA, BASICAMENTE SUSTITUIDOS."

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos derivados de la -- teofilina básicamente sustituidos, que posean valiosas propiedades - farmacológicas.-

Es sabido que determinados derivados de la xantina, básica-
5 mente sustituidos, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.-
Relacionado con ello, se ha descrito, por ejemplo en la Patente ale-
mana DBP 1 237 578, la teobromina 1-(N-metilo-N-3',4'-dimetoxibenci-
lo)-β-aminoetilo, que tiene efectos de ampliación de las corona-
rias así como la reducción de la tensión arterial.-

10 Se ha encontrado ahora que las combinaciones de la fórmula general.



415782

- 2 -

28

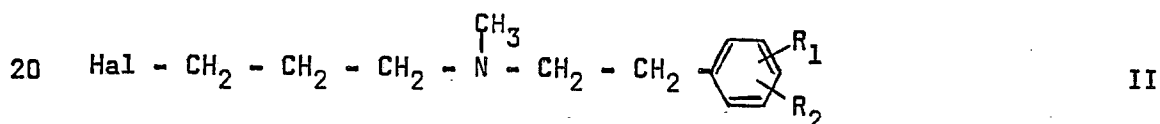


representando R_1 un átomo de cloro, un grupo de hidróxilo o de alcoxi bajo, y R_2 un átomo de flúor o de cloro, un grupo de CF_3 o de hidróxido, en un lugar cualquiera del anillo de benceno o bien un átomo de hidrógeno en la posición 4 del anillo de benceno.-

- 15 Acusan propiedades fuertemente antialérgicas como asimismo de dilatación bronquial.

Las nuevas combinaciones de la fórmula I se obtiene por

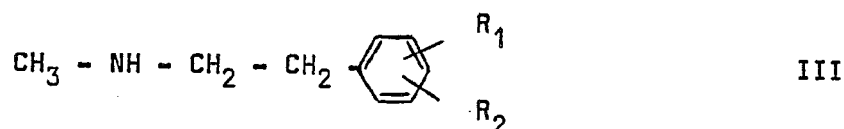
a) la transformación de la teofilina con alquiláminas de halogenuros de la fórmula general.



representando Hal un átomo de halógeno y teniendo R_1 y R_2 la significación arriba indicada,

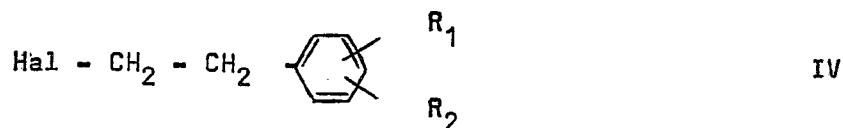
en presencia de medios ligantas de ácidos halógenos, o por

- 25 b) la condensación de 7-(3-halogenopropilo)-teofilina con N-metilbeta-feniletilamina, sustituidas en sus núcleos, según la fórmula general.

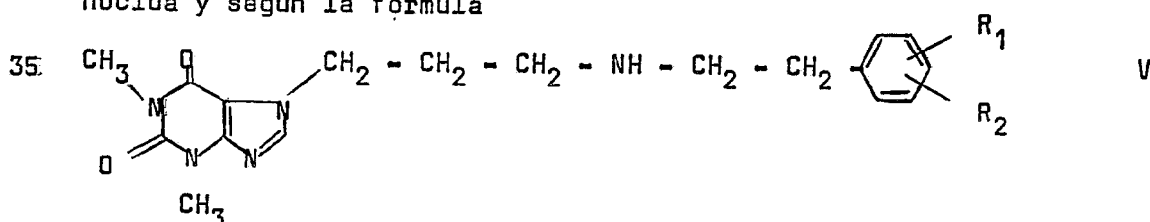


c) o de llevar a la reacción

- 30 7-(3-metilaminopropilo)-teofilina con β -feniletilonalogenuros, sustituidos en sus núcleos, según la fórmula general.-



d) o de metilar aminas secundarias con nitrógeno en la forma ya conocida y según la fórmula





e) o bien por someter las combinaciones de la fórmula general I a una hidrólisis de éter, si las mismas llevan en el núcleo de benceno grupos de alcoxi, metilenodioxi, benciloxi o bencilocarboxi.-

40 Para proceder según el procedimiento a), se recomienda trabajar en solución alcohólica con alcoholatos alcalinos como medio de condensación, o bien en solución acuosa-alcohólica con hidróxido sódico, calentando los elementos de reacción por la agitación durante algún tiempo en el reflujo.-

45 Ha resultado especialmente ventajoso agitar una suspensión de teofilina a la temperatura de ebullición, con carbonato de potasio seco y la combinación II en un disolvente inerte, preferentemente -- acetona o butanón.-

50 Para el procedimiento b), se ha mostrado útil añadir como medio ligante de ácidos halógenos, un segundo mol de la base III, calentado la mezcla de ambos conjuntos de reacción durante algunas horas en un baño de aceite a unos 140°C. Al añadir seguidamente y en estado caliente un disolvente apropiado (por ejemplo tolueno o xilol) se producirá la segregación cristalina de un mol de hidrácidos de la base III, la cual puede ser separada. El filtrado contiene ahora el
55 producto base del procedimiento. También es posible efectuar la transformación en xilol en estado de ebullición o bien, en caso de halógeno no reaccionable, en tolueno. En tal caso puede emplearse en lugar del mol adicional de la base III, carbonato de potasio seco o bases terciarias como, por ejemplo, piridina o trietilamina, como medio
60 ligante de ácidos.-

Las mismas condiciones de trabajo han de ser aplicadas para el procedimiento c).

La introducción del grupo metilo en las bases secundarias de la fórmula V para su trasfondo a las combinaciones I, del presente invento, puede ser efectuada según el procedimiento d) y por el tratamiento
65 con metilhalogénidos o dimetilsulfato, además, por la cocción con for

415782

- 4 -



malina y paraformaldehido, respectivamente y ácido fórmico.-

La metilación puede ser efectuada también en la forma de agitar la -
solución alcohólica de la base secundaria V, a la que se ha añadido
70 formaldehido, con hidrógeno en presencia de catalizadores de paladio
o de níquel, ó tratándola con borhidruro de sodio o aluminio amalga-
mado o con otro medio reductor apropiado.-

Afin de llegar a los productos objeto del invento, con gru-
pos fenólicos de hidroóxilo libres, pueden tratarse las combinaciones
75 de la fórmula I con hidrácidos acuosos; a elevadas temperaturas, sien-
pre que R_1 y/o R_2 representen un grupo, alcoxi, benciloxi o bencilocar-
boxi, o bien - ya desviándose de la fórmula I - constituyen un grupo
metilenodioxo. Para ello puede ser añadido, afin de mejorar la solubi-
lidad, y si fuere necesario, un disolvente apropiado como por ejemplo
80 ácido acético glacial o bien anhídrido acético.-

Eligiendo como medio de desmetilación el ácido clorhídrico; en algunos
casos será necesario calentar bajo presión. Tratándose de los materia-
les de partida de combinaciones de benciloxi o bencilocarboxi, éstas
también pueden ser transformados en los productos fenólicos para el,
85 procedimiento, mediante hidrogenólisis con catalizadores de paladio.-

Otra posibilidad de efectuar el procedimiento consiste en -
el empleo de hidrácidos ligados en forma de sales, como por ejemplo, -
hidrocloruros de piridina. Para ello se procede de tal manera que los
componentes de la reacción son fluidos a elevada temperatura, si fuera
90 necesario con adición de un disolvente apropiado como ácido acético,
glacial o bien anhídrido acético.-

Se puede efectuar la hidrolisis de éter también con haloge-
nuros de ácido orgánico, con ausencia o bien en presencia de cataliza-
dores aumentando la reaccionabilidad en el orden de cloruro de ácidos
95 cloruros de bromuros - cloruros de yoduros. Se emplean como cataliza-
dores halogenuros metálicos o no-metálicos. De especial manera sirven



cinc, cloruro, bicloruro de estaño (IV) y trifluoruro de boro. Otra posibilidad sería la utilización de halogenuros metálicos electrófilos como son, por ejemplo, cloruro o bromuro de aluminio.-

100 Las nuevas combinaciones poseen un ancho espectro de acción histaminolítica que se dirige contra las reacciones de histamina de tipo endógeno (anafiléctico) y exógeno. Como añadidura resulta que la toxicidad aguda (ver tabla 2, columna C) en relación con el efecto histaminolítico (ver tabla 1 columna A) y por tanto
105 el ancho terapéutico de las nuevas sustancias (ver tabla 2, columna C:A) es mucho más favorable en comparación con las sustancias ya conocidas. Estas propiedades se presentan como medios muy valiosos para el tratamiento de una serie de enfermedades como por ejemplo, asma bronquial, urticaria, fiebre del heno, dermatitis y alergias.

110 La efectividad histaminolítica ha sido comprobada según el método de Konzett, H. Rössler R. Arch. exp. Path. Pharm. 195, 71 -- (1940) en el espasmo bronquial del conejo de indias. En la tabla 1 en la columna (A) se indica la dosis que reduce el espasmo bronquial con su valor de partida después de la toma de la sustancia, por la mitad (ED_{50}).-

115 También en el ileón aislado del conejo de indias acusan -- las nuevas combinaciones una alta efectividad histaminolítica, como puede ser comprobado según el método de Magnus (R. Pflugers Arch. ges Physiol 102 123 (1904)). En la columna (B) de la tabla 1, se indican --
120 las concentraciones en $\mu\text{g/ml}$ de líquido de baño, que efectuarán una completa inhibición del espasmo original.-

Como especialmente efectivas han resultado aquellas combinaciones en las que R_1 , y R_4 , los átomos de hidrógeno R_2 , y R_3 , poseen la significación de R_1 y R_2 anteriormente mencionados, no siendo R_2 , ni R_3 , átomo de hidrógeno. De estas, las combinaciones 3 y 4 de la --
125 tabla 1 resultaron las mejores.-

415782

- 6 -

28



Para la aplicación terapéutica, las nuevas sustancias pueden ser empleadas como ampollas, pastillas, grageas e inhalaciones.

130 La dosis es de aproximadamente 0,1 - 1,0 mg/kg de forma oral o de 0,01 - 0,1 mg/kg parenteral por día.-

Hay que hacer resaltar como gran ventaja de las nuevas -- sustancias que, contrario a los antihistaminicos conocidos hasta -- el presente, las nuevas combinaciones no poseen efectos sedantes se cundarios.-

..../....

415782

- ∞ -

2 3 13



Nr.	R ₁ '	R ₂ '	R ₃ '	R ₄ '	Ejemplo	mg/kg i.v. ^A	µg/ml. ^B
12	H	Cl	H	H	5	0,04	0,5
13	H	F	OCH ₃	H	7	0,05	0,5
14	H	CF ₃	H	H	8	0,065	0,5
15	teofilina				sustancia de comparación	3,0	>100,0
16	bamifilina				sustancia de comparación	>10,0	>100,0
17	cinaricina				sustancia de comparación	0,45	5,0

415782

- 9 -



T A B L A 2

Sustancia nº.	Toxicidad aguda, Ratón Blanco LD ₅₀ en mg/kg i.v.	Ancho terapéutico C : A
3	33,7	3370
4	30,0	7500
15	160,0	53,3

415782



- 10 -

135 Los materiales de partida necesarios para la fabricación de las nuevas combinaciones, no han sido descritos en su mayor parte.-

Los mismos pueden ser fabricados de la siguiente forma:

Los halogenoalquilaminas de la fórmula II se obtienen por la condensación de las β -feniletilamina correspondientes, sustituidas en su núcleo, con 3-cloruro de propanol. Los alcoholes aminoetílicos secundarios que de ello resultan, son metilizados en la forma acostumbrada, en nitrógeno, por ejemplo, mediante formaldehído y ácido fórmico, y seguidamente se intercambia el grupo de hidroxilos alcohólicos por cloro mediante el tratamiento con cloruro de tionilo. Si se utiliza en lugar de las β -feniletilaminas sus derivados de N-mometilo (fórmula III), se llega en una sola operación a los alcoholes aminoetílicos terciarios, por lo que es suprimida la metilación con nitrógeno.-

145 La fabricación de 7-(3-halógenopropilo)-teofilina como asimismo de 7-(3-aminopropilo)-teofilina, ya han sido descritas en la correspondiente literatura.-

155 7-(3-metilaminopropilo)-teofilina como base libre puede ser elaborado de 7-(3-halógenopropilo)-teofilina. Este se condensa primariamente con N-alfemetilbencilamina a 7-(3-N-metilo-N-bencilo)-aminopropilo)-teofilina y seguidamente se elimina el grupo de bencilos con Pd/H₂.-

160 Las combinaciones de la fórmula III se consiguen por diferentes caminos. Es sabido que muchas veces se pueden transformar los bencenos, sustituidos en su núcleo, por el tratamiento con formaldehído y ácido clorhídrico (clorometilación) en los cloruros de bencilo análogos. Estos cloruros de bencilo también pueden ser elaborados de ácidos carboxílicos aromáticos o de sus ésteres por la reducción con hidruro de aluminio y litio o bien de aldehídos, sustituidos en, sus núcleos, por hidrogenación catalítica, o por el tratamiento con -



165 medios de reducción con la siguiente cloración de los alcoholes ben-
clicos.-

De los cloruros de bencilo pueden obtenerse fácilmente los corres-
pondientes cianuros de bencilo, es decir, por la transformación con,
cianuros alcalinos en dimetilformamida o dimetilsulfóxido.-

170 De ellos se obtiene luego en la forma conocida por la hidrogenación
catalítica las β -feniletilaminas. De las primarias β -feniletila-
minas se llega ahora por el tratamiento de sus combinaciones de ben-
cilo con dimetilsulfato, con yodometano o también por la reducción de
sus combinaciones N-formilo con hidruro de aluminio y litio a las -
175 aminas de la fórmula III.-

Las combinaciones de la fórmula IV se obtiene de los cianu-
ros de bencilo antes referidos, que son sustituidos en su núcleo.-
Los mismos se saponifican con los ácidos fenilacéticos que por su -
reducción con hidruro de aluminio y litio proporcionan los β -feni-
180 letanoles que son transformados, por ejemplo, con cloruro de tionilo,
en las combinaciones deseadas.-

Las combinaciones de la fórmula V para el procedimiento d)
pueden ser obtenidas en diferentes formas. Por ejemplo, las mismas -
pueden ser fabricadas de β -feniletilaminas, sustituidas en su nú-
185 cleo, por transformación con 7-(3-halogenopropilo)teofilina.-

Se explican los procedimientos de fabricación mediante los
ejemplos de ejecución citados a continuación.-

Las temperaturas se indican en grados centígrados, Los pun-
tos de fusión son valores corregidos.-

190

EJEMPLO 1

7-(N-metilo-N-(β -3-4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo teofilina

a) Elaboración de la materia de partida

I. N-metilo- β -3-4-diclorofeniletilamina

A una solución de 41,2 grs. (0,217 mol) de β -3,4-dicloro

415782

28 A



- 12 -

195 fenil-etilamina (F. Benington et al J. Química Orgánica (1960), 2066)
 se le añade 12,0 grs. (1,2 x 0,217 mol) de ácido fórmico, poniéndola
 en cocción durante 4 horas en el separador de agua y en reflujo. Con
 ello se elimina 8,4 ml de agua. Ahora se evapora el tolueno, destilán
 dose el residuo bajo vacío, y se obtienen 41,0 grs. (90% de la teoría)
 200 de la combinación de N-formilo, del punto de ebullición a 168 - 171º
 /0,02 Torr. 41,0 grs. (0,188 mol) de la formamida así obtenida son disuel
 tos en 200 ml de tetrahidrofurano, dejándolos gotear a una suspensión
 de 11 grs. (2 x 0,75 x 0,188 mol) de hidruro de aluminio y litio en 200
 ml de tetrahidrofurano, que está hirviendo en un balón de tres tubu
 205 laduras, debiéndose agitar para el goteo. Se mantiene la ebullición
 durante 4 horas y se disuelve por la introducción de gotas de agua
 e hidróxido sódico. Se aspira del hidróxido de aluminio, se evapora el
 filtrado disolviendo el residuo en 2 N-ácido clorhídrico y se agita
 con tolueno. Se le añade la solución acuosa hidróxido sódico concen
 210 trado, se introduce a la base en tolueno, evaporado el disolvente y des
 tilando el residuo bajo vacío.-

A 96 - 97º /0,3 torr. se transforman 32,3 grs. (86% de la teoría) de
 N-metilo- β -3,4-diclorofeniletilamina de n_D^{25} 1,5489. El hidrocloru
 ro (de alcohol) (y eter) se funde a 197 - 200 grados.-

215 II. N-metilo-N-(β -3,4-diclorofeniletilo)-3-aminocloropropano

Son hervidos 133,5 grs (2 x 0,328 mol) de N-metilo- β -3,4-diclo
 rofeniletilamina con 31 grs, (0,328 mol), de 3-cloropropanol en tula
 no durante 24 horas con reflujo y con agitación. Después de la sepa
 ración de los segregados hidrocloruros de N-metilo- β -3,4-diclorofe
 220 niletilamina, se introduce el N-metilo-N-(3-propilo de hidróxilo) -
 - β -3,4-diclorofeniletilamina, que después de la evaporación del di
 solvente permanece como aceite, en cloroformo, añadiéndose por goteo
 43,0 grs. (1,1 x 0,328 mol) de cloruro de tionilo e hirviéndose durante
 2 horas con reflujo. El producto de la reacción se introduce después

415782

- 13 -

28 ABO



225 de la evaporación del cloroformo en acetona caliente.-

Por el enfriamiento se elimina el hidrocloruro de N-metilo-N-(β -3,4-diclorofeniletilo)-3-aminocloropropano a 145-146 grados.-

230 El rendimiento efectivo es de 73,9 grs. igual a 76,2% del valor teórico. La base libre hierve a 112 - 116 grados/0,2 torr. el índice de refracción es de n_D^{25} 1,5392.-

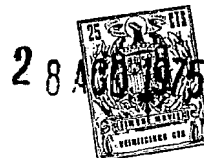
B) Elaboración del producto final

158,6 grs. (0,5 mol) de N-metilo-N-(β -3,4-diclorofeniletilo)3-aminocloropropano-hidrocloruro se transforman en la base libre que será disuelta en 100 ml. de tolueno, dejándola gotear durante 30 minutos a una mezcla que está hirviendo con reflujo y la cual se compone de -- 250 ml isopropanol, 20 grs. (0,5 mol) de hidróxido sódico, 14 ml. de -- agua y 90,5 grs. (0,5 mol) de teofilina. Se prosigue con la ebullición durante 3 horas, se aspira del clorito sódico segregado y se evapora el filtrado. El residuo oleoso es disuelto en tolueno. Se introduce -- 240 clorhídrico gaseoso hasta tener una reacción fuertemente ácida. Se separan los hidrocloruros de 7-(N-metilo-N-(β -3,4-diclorofeniletilo)3-aminopropilo-teofilina como polvo cristalino de color blanco. Después de la separación del isopropanol se obtiene 200 grs. (83,4% del valor teórico) de la sal del punto de fusión de 225-228 grados. Esta sal -- 245 contiene 1,5 mol de HCl por mol de base, y su solución acuosa tiene fuerte reacción ácida. Evitando en la elaboración de la sal que se produzcan excedentes de clorhídrico gaseoso y por la exacta neutralización, la sal se segrega en la combinación de base por 1 HCl que posee el mismo punto de fusión y cuya solución acuosa reacciona de forma neutral.- 250

La condensación descrita anteriormente de teofilina con N-metilo-N-(β -3,4-diclorofeniletilo)-3-aminocloropropano puede ser efectuada también de manera que se emplea como disolvente acetona o butanón y como medio ligante de hidrácidos carbonato de potasio seco.-

415782

- 14 -



255

EJEMPLO. 2

A) Elaboración de la materia de partida.

I. N-metilo- β -2,6-diclorofeniletilamina

Se obtiene esta combinación de β -diclorofeniletilamina (J, Augstáin et.al. J Quimica - Médica. 10 (1967) 399) por la reducción de su combinación de N-formilo con hidruro de aluminio y litio, de acuerdo con el ejemplo 1

A) El hidrocloreuro se funde a 171 - 174 grados.-

II. N-metilo-N-(β -2,6-diclorofeniletilo)-3-aminocloropropano

Esta combinación es obtenida de N-metilo- β -2,6-diclorofeniletilamina de acuerdo con el ejemplo 1 A) III, por la condensación con cloropropanol y el tratamiento, a continuación, del alcohol aminoetílico con cloruro de tionilo. El hidrocloreuro se funde a 168 - 170 grados.-

B) Elaboración del producto final

7-(N-metilo-N-(β -2,6-diclorofeniletilo)3-aminopropilo)-teofilina

Se condensan y se elaboran según la forma indicada en el ejemplo 1B) 90,3 grs. (0,25 mol) de hidrocloreuro de N-metilo-N- β -2,6-diclorofeniletilo)-3-aminocloropropano con 45,0 grs (0,25 mol) de teofilina. -- Para limpiar, se traspasa la base al bioxalato que se funde a 192-195 grados, después de la separación de isopropanol. Rendimiento efectivo 91,2 grs. (71% del valor teórico).-

La base librada del bioxalato dará en una solución de tolueno con clorhídrico gaseoso el hidrocloreuro que se funde a 257 - 260, grados.-

EJEMPLO. 3

7-(N-metilo-N-(β -2,4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina

A) Elaboración de la materia de partida

I. N-metilo- β -2,4-diclorofeniletilamina

Esta combinación se obtiene de β -2,4-diclorofeniletilamina según W. N. Cannon et al. J. Quimica Orgánica 22 (1957) 1323 por la reducción de su combinación de N-formilo con hidruro de aluminio y litio. El hidrocloreuro se funde a 183 - 185 grados.-

280

415782

- 15 -

28 AGO



285

II. N-metilo-N-β -2,4-diclorofeniletilo)-3-aminocloropropano

290

Se obtiene esta combinación de forma análoga al ejemplo 1 A) II, de N-metilo-β -2,4-diclorofeniletilamina por su condensación con 3 cloro de propanol y el posterior tratamiento del alcohol aminoetílico con cloruro de tionilo. El bioxalato correspondiente se funde a 152 -

B) Elaboración del producto final

7-(N-metilo-N- (β -2,4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo-teofilina.-

295

92,7 grs. (0,25 mol) del bioxalato de N-metilo-N-(β -2,4-diclorofeniletilo)3-aminocloropropano con 45,0 grs. (0,25 mol) de teofilina son condensados y tratados según el ejemplo 1 y 2.-

En la solución de tolueno de la base en bruto se introduce clorhidrico gaseoso, segregándose el hidrocioruro como un polvo cristalino de color blanco. Después de su separación de metanol, se funde a 225-227 grados.-

300

Rendimiento efectivo: 79,4 grs. (69% del valor teórico).-

EJEMPLO. 47-(N-metilo-N-(β -2-clorofeniletilo)-3-aminopropilo-teofilina.-

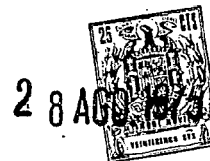
305

En un balón de tres tubuladuras que va provisto de un mecanismo agitador, termómetro, embudo de decantación, tubo para entrada y tubo de subida, de capacidad de un litro, se mezclan 126,5 grs. (0,42 mol) de 7-(3-bromopropilo)-teofilina (según H. Priewe et al. Chem Ber 90 (1957) 1951) con 142,7 grs. (2 x 0,42 mol de N-metilo-β -2-clorofeniletilamina (según R. Huisgen et al. Chem Ber 92 (1959) 210), caléntándose bajo atmósfera de nitrógeno y al principio con una agitación, durante 20 -

310 minutos en baño de aceite, hasta que tengan una temperatura interior de 145 grados.-

Seguidamente se deja entrar, a una temperatura de aproximadamente 120°, 600 ml. de tolueno seco, agitándose hasta que se haya enfriado. Se aspira el hidrobromuro de 100,2 grs. de N-metilo-β -2-cloro

415782 - 16 -



315: feniletilamina que se ha agregado como polvo cristalino de color --
blanco (punto de fusión a 105 - 107 grados), y se trata el filtrado
de tolueno con agua. A la fase de tolueno se le quita la base por -
agitación con 500 ml de 1N- HCl a la solución acuosa -clorhídrica
se le añade hidróxido sódico concentrado, y la base se observa en tu
320 loeno para evaporarla en vacío una vez secada mediante carbonato de
potasio. Como residuos se obtienen 133 grs. (81% del valor teórico) de
7-(N-metilo-N-(β -2-clorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina que -
se solidifica de forma cristalina. Una probeta de esta sustancia se -
funde después de la separación de éter, a 85 - 90 grados. La misma -
325: se transforma por la destilación en el tubo de bolas a una tempera-
tura del baño de aire de 200 - 210, 2/0,001 torr. en aceite viscoso -
de un amarillo claro, de n_D^{25} 1,5740. Cromatográficamente es limpia. -

Al disolver 101 grs. de la sustancia en 400 ml. de isopropal-
nol e introduciendo clorhídrico gaseoso hasta una leve reacción áci-
330 da, se segregará el hidrocloruro en forma de un polvo blanco crista-
lino, después de su separación de metanol, se obtiene 56 grs. (punto -
de fusión 232 - 235°). Reduciendo la cantidad de la lejía madre se -
producirán otros 34,6 grs. -

Bioxalato: Por la disolución de la sustancia en metanol/eta-
335 nol (1 + 2) y después de añadir ácido oxálico, se segregará el bioxa-
lato que después de su disolución en metanol se funde a 184,5 188°.
En lugar de 7-(3-bromopropilo)-teofilina se puede emplear también 7
(3-cloropropilo)-teofilina. En este caso, el tiempo de reacción sería
de tres horas. -

340 EJEMPLO. 5

7-(N-metilo-N-(β -3-clorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina

En forma análoga al ejemplo 4 con condensados y tratados 126,5 grs.
(0,42 mol) de 7-(3-bromopropilo)-teofilina con 142,7 grs. (2 x 0,42,
mol) de N-metilo-β -3-clorofeniletilamina (según R. Huisgen et al.



- 345 Chem. Ber 92 (1959) 210). Después de separar el hidrobromuro segregado de N-metilo- β -3-clorofeniletamina, se obtiene 151 grs. de la sustancia como aceite viscoso, de color amarillo claro que es depurada mediante una destilación fraccionada. El rendimiento efectivo en sustancia pura es de 104 grs. (64% del valor teórico). La misma se pone ahora en ebullición a 218 - 220 $^{\circ}$ /torr. 0,01 y se funde después de su disolución con el isopropanol a una temperatura de 73,5 - 74, 5 $^{\circ}$. El índice de refracción es de n_D^{25} 1,5750.-
- 350 El hidrocioruro se segregará en forma de polvo cristalino blanco al introducir clorhídrico gaseoso en la solución de isopropanol de la sustancia. El mismo se funde tras la disolución con etanol a 210-211 $^{\circ}$. Bioxalato. La sal elaborará de forma análoga al ejemplo 4, y la misma se funde después de la disolución de metanol, a una temperatura de - 205 - 206 $^{\circ}$.-

EJEMPLO. 6

- 360 7-(N-metilo-N-(β -4-flúor-feniletilo)-3-amino-propilo)-teofilina
De forma análoga al ejemplo 4, se condensan 301,2 grs. (1 mol) de 7-3, bromopropilo)-teofilina con 306,2 grs. (2 x 1 mol) de N-metilo β -4,- flúor-feniletamina (según C.M. Suter et al., J. "Am Chem, Soc." 63 609, (1941). El segregado N-metilo- β -4-flúor-feniletamina-hidrobromuro es separado, y la base obtenida se depura por la destilación bajo vacío. A 226 $^{\circ}$ /torr. 0,03 se transforman 280,5 grs. (75% del valor teórico) de 7-(N-metilo-N-N-(β -4-flúor-feniletilo)-3-aminopropilo) teofilina en aceite viscoso de color amarillo claro que cristaliza con solución etérea, fundiéndose a 59 - 61 $^{\circ}$.-
- 365 Al disolver la combinación obtenida en metanol e introduciendo cloruro de hidrógeno en exceso, se segregará una sal blanca y suelta que contiene por base mol dos moles de HCl, fundiéndose la misma por un calentamiento rápido a 242 - 244 $^{\circ}$. Su solución acuosa es de fuerte reacción ácida (5% pH 0,85). Si al contrario, se neutraliza la solución
- 370

415782



- 18 -

375 de metanol de la base con exactamente una equivalencia del cloruro de hidrógeno, se segregará el mono-hidrocloruro, fundiéndose, después de la disolución con metanol a 237 - 239°, (calentamiento rápido), siendo su solución acuosa de una reacción neutral (5% pH 6,0).- El bioxalato obtenido de etanol es disuelto.

380 Punto de fusión 176 - 177,5°.-

EJEMPLO. 7

7-(N-metilo-N-(3-flúor-4-metoxi-feniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina

A) Elaboración de la materia de partida.

N-metilo-β-3-flúor-4-feniletilamina-metoxi.

385 477,7 grs. (2,82 mol) de β-3-flúor-4-feniletilamina (según K.Kraft. Ber.84 150)1951) con 146 grs.(1,1 x 2,82 mol) de ácido fórmico al 98% se disuelven en 1 litro de tolueno; eliminando por ebullición con reflujo el agua de reacción. Los residuos de la solución de tolueno- proporcionarán después de su destilación 532 grs. (96% del valor -

390 teórico) de N-formilo-β-3-flúor-4-metoxifeniletilamina al punto de ebullición de 162°/0,03 torr. y con $n_D^{25} = 1,5288$.-

De ellos se disuelven 265,0 grs.(1,343 mol) en un litro de tetrahidrofurano. Esta solución se deja gotear en el tiempo de una hora bajo atmósfera de nitrógeno y mediante agitación, en una mezcla de 69 grs.(1,8 x 0,75 x 1,343 mol) de hidruro de aluminio y litio en tres

395 litros de tetrahidrofurano que están en ebullición con reflujo. Se prosigue con la ebullición durante seis horas y se desgrana seguidamente la solución de reacción a través de la introducción por goteo de agua e hidróxido sódico. Se aspira el hidróxido de aluminio, se evapora el filtrado y se absorbe los residuos en ácidos clorhídricos, agitando con tolueno por su depuración. Por la adición de hidróxido sódico al 40% vuelve a segregarse la base que es absorbida en benceno, destilándola seguidamente una vez evaporado el disolvente. 400 A una temperatura de 139-140°/ 16 torr. se transforman en 206 grs.-



405 (el 84% del valor teórico), de N-metilo- β -3-flúor-4-metoxi-feniletilamina en aceite incoloro de n_D^{25} 1,5051.-

El hidrocioruro obtenido de isopropanol y disuelto con -- isopropanol y etanol (5 + 1) se funde a 181 - 182,5 $^{\circ}$.-

B) Elaboración del producto final.-

410 Por la condensación de 189,5 grs. (0,63 mol) de 7-(3-bromopropilo)-teofilina con 231 grs. (2 x 0,63 mol) de N-metilo- β -3-flúor-4-metoxi-feniletilamina, según la forma de proceder descrita en el ejemplo 4, se obtiene - aparte de los 152 grs. de N-metilo- β -3-flúor-4-metoxi-feniletilamina-hidrobromuro - también 182 grs. (el 74% del valor teórico, de 7-(N-metilo-N- β -3-flúor-4-metoxi-feniletilo)-3-amino--
415 propilo)-teofilina, con punto de ebullición 231 $^{\circ}$ /0,4 torr, n_D^{25} 1,5527.-

El hidrocioruro higroscópico obtenido de la solución de - etanol de la base con clorhídrico gaseoso, se funde después de la -
420 disolución con metanol y etanol (5 + 1) a 217 - 218,5 $^{\circ}$.-

EJEMPLO. 8

7-(N-metilo-N-(β -3-trifluormetilo-feniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina

A) Elaboración de la materia de partida

425 I. β -3-trifluormetilo-feniletilamina

233 grs. (1,26 mol) de 3-trifluormetilo-bencilcianuro (según B.E.- Rosenkranz et al. J. Chem Eng. Data 8, 237 (1963), se disuelve en 1,2, litro de metanol que contenga aproximadamente 80 grs. de amoníaco, - para ser después hidrogenados con hidrógeno y cobalto de Raney a -
430 100 $^{\circ}$ /100 atm. La solución separada por el catalizador es concentrada se absorben los residuos en ácido clorhídrico, depurándolos por la - agitación con tolueno. Se le añade a esta solución hidróxido sódico se absorbe la base obtenida en benceno, evapora el disolvente y se - someten los residuos a destilación. Esta combinación dará aceite --

415782

- 20 -

28 AGO 1951



435 claro de un punto de ebullición a 88^o/14 torr y n_D^{25} - 1,4609.

II. N-metilo β -3-trifluormetilo-feniletilamina

204 grs. (1,08 mol) de β -3-trifluormetilo-feniletilamina se disuelven en 500 ml. de tolueno, absorbiéndolos con 55 grs. (1,1 x 1,08 -- mol) de ácido fórmico para ser transformados a través de la destilación azeotrópica en la combinación de N-formilo.-

Después de su tratamiento y destilación se obtienen 211 grs. (el -- 91% del valor teórico) de N-formilo- β -3-trifluormetilo-feniletilamina con un punto de ebullición a 179^o/14 torr. y de n_D^{25} 1,4795.-

De la referida combinación de N-formilo se disuelven 172,8 grs. (0,8 mol) en un litro de tetrahydrofurano, reduciéndolos según el ejemplo 1 A) I con 45,5 grs. (2 x 0,75 x 0,8 mol) de hidruro de aluminio y litio en dos litros de tetrahydrofurano. Después de este tratamiento se obtiene 131,5 grs. (el 81% del valor teórico) de N-metilo- β -trifluormetilo-feniletilamina con su punto de ebullición a 96 -100^o /torr. 14 y con n_D^{25} 1,4598.-

El hidrocioruro obtenido de etanol/éter y cristalizado con acetato de etilo, se funde a 143 - 144^o.-

B) Elaboración del producto final

455 La transformación de 80,1 grs. (0,27 mol de 7-(3-bromopropilo), teofilina con 108,3 grs. (2 x 0,27 mol) de la combinación de N-metilo β -3-trifluormetilo-feniletilamina obtenidos según el ejemplo 4 - anteriormente referido, proporciona 85,1 grs. (75,6% del valor teórico) de 7-(N-metilo-N-(β -3-trifluormetilo-feniletilo-3-aminopropilo) teofilina en forma de aceite viscoso, de color amarillo claro, con un punto de ebullición de 210^o/0,05 torr. y de n_D^{25} 1,5373. Por su cristalización con éter dietílico se funde la base a 74,5 - 76^o.-

Después de la neutralización con clorhídrico gaseoso se -- segrega el hidrocioruro blanco de la solución de etanol de la base

465 El mismo se funde tras su disolución con isopropanol y acetato de --



etilo (1 + 1) a 169 - 171 e . El bioxalato de etanol se funde a 161-162 e .-

EJEMPLO. 9

7-(N-metilo-N-(β -2,6-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo-teofilina

470 A) Elaboración de la materia de partida.

N-metilo- β -2,6-diclorofeniletilamina

Esta sustancia se obtiene por la formulación según el ejemplo 1 A) I de β -2-6-diclorofeniletilamina (según J. Augstein et al. J "Química Médica", 10, 399 (1967) y la posterior reducción de las amidas con hidruro de aluminio y litio. Se obtiene el 62% del valor teórico (en relación con la base primaria) de la combinación de N-monometilo, la cual es aislada en forma de un hidrocioruro. Punte de fusión = 171 - 174 e .-

B) Elaboración del producto final.-

480 Se disuelven en un balón de tres tubuladuras 42,2 grs. (0,14 mol) de 7-(3-bromopropilo)-teofilina en 200 ml. de tolueno. Se le añaden 28,7 grs. (0,14 mol) de N-metilo- β -2-6, diclorofeniletilamina (regenerados del hidrocioruro obtenido según A) con 14,2 grs. (0,14 mol) de trietilamina. Seguidamente se hierve durante 16 horas con reflujo.-

485 Se aspira el segregado trietilamina-hidrobromuro, evaporando el filtrado bajo vacío para disolver la concentración en 100 ml. de isopropanol caliente para seguidamente ser añadidos una solución de 12,8 grs. de ácido oxálico en isopropanol. Al enfriarse se separará el bioxalato del producto deseado.-

490 Después de su disolución en isopropanol se obtiene 28,4 grs (el 46%, del valor teórico) de 7-(N-metilo-N-(β -2-6, diclorofeniletilamina - (3-aminopropilo)-teofilin-bioxalato con punto de ebullición de 192 a 195 e . En lugar de trietilamina puede ser usado también como medio - ligante de ácidos el N-metilo β -2-6-diclorofeniletilamina, del cual, 495 en su caso, debe añadirse doble cantidad estequimétrica.

415782



- 22 -

EJEMPLO. 10

7-(N-metilo-N-β -3-4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo-teofilina

42,2 grs. (0,14 mol) de 7-(3-bromopropilo)-teofilina y 28,7 grs. (0,14 mol) de N-metilo-β -3-4-diclorofeniletilamina (elaboración según ejemplo 1 A) I son condensados en presencia de trietilamina y tratados de la forma descrita en el ejemplo 9. Se obtienen 7-(N-metilo-N-β -3,4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo-teofilina-hidrocloruro, con un punto de fusión a 225 - 228°. El rendimiento efectivo después de la disolución con isopropanol es de 42,3 grs. (el 63% del valor teórico).-

500

EJEMPLO. 11

7-N-metilo-N-(β -2,4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina

Se condensan de forma análoga al ejemplo 9 y en presencia de trietilamina 54,8 grs. (0,18 mol) de 7-(3-bromopropilo)-teofilina con 37,3 grs. (0,18 mol) de N-metilo-β -2,4-diclorofeniletilamina (elaboración según ejemplo 3 A) I. Después de su tratamiento se obtienen 50,3 grs. (el 60% del valor teórico) del hidrocloruro (disuelto en metanol) con un punto de fusión a 255 - 257°.-

510

EJEMPLO. 12

7-N-metilo-N-(β -2,5-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina

26,2 grs. (0,087 mol) de 7-(3-bromopropilo)-teofilina y 17,8 grs. (0,087 mol) de N-metilo-β -2,5-diclorofeniletilamina (según R. Huisgen et al Chem Ber. 93 (1960) 1496 se condensan en presencia de trietilamina y de forma análoga al ejemplo 9. Después del tratamiento se neutraliza de forma exacta la solución de tolueno del producto de la reacción, por la introducción de clorhídrico gaseoso, disolviéndose dos veces el hidrocloruro en etanol.-
Rendimiento efectivo; 15,6 grs. (el 56,4% del valor teórico) con punto de fusión a 210 - 212°.-

520

EJEMPLO. 13



7-(N-metilo-N-(β -3-5-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina.

525 A) Elaboración de la materia de partida

I. β -3,5-diclorofeniletilamina

Se disuelven 46 grs. (0,3 mol) de 3,5-diclorobencilcianuro (según M. B. Pybus et al "Ann. Appl. Biol." 47 593 (1959) en 250 ml de metanol, -
 530 que contengan aprox. 20 grs. de amoniaco, debiendo hidrogenar a 50 $^{\circ}$ /70 atm. H₂ con cobalto de Raney. Se separa el catalizador, se concentra - el filtrado, se deja absorber la concentración en ácido clorhídrico, eliminándose posibles suciedades por la agitación con tolueno. Se li-
 bre la base por la adición de hidróxido sódico, se absorbe en éter y se seca con hidróxido sódico, separando el hidrocioruro para introdu-
 535 cir clorhídrico gaseoso.-

Después de la separación por ebullición con acetona, se funde la sal a 233 - 236 $^{\circ}$. El rendimiento efectivo es de 39 grs. (el 89% del va-
 lor teórico).-

II. N-metilo- β -3,5-diclorofeniletilamina

540 La base del hidrocioruro obtenido en la forma arriba descrita, es re-
 generada y transformada en la combinación de formilo, según ejemplo -
 1 A) I. Por la reducción de esta amida con hidruro de aluminio y li-
 tio se obtiene el N-metilo- β -3,5-diclorofeniletilamina-hidrocioruro
 con un punto de fusión a 194 - 197 $^{\circ}$.-

545 El rendimiento efectivo es del 96% del valor teórico, en relación con
 la base primaria.-

b) Elaboración del producto final.-

Se condensan de forma análoga al ejemplo 9 32,4 grs. (0,11 mol) de 7
 (3-bromopropilo)-teofilina y 22 grs. (0,11 mol) de N-metilo- β -3-5-di-
 550 clorofeniletilamina antes referida con cantidades equivalentes de --
 trietilamina. Se procede a la neutralización del filtrado de tolueno,
 de la precipitación de trietilamina-hidrobromuro mediante clorhidri-
 co gaseoso por lo que segregará el hidrocioruro de 7(-N-metilo-N- β -3,

415782

- 24 -

28 AGO. 1976



555 5-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina como un polvo cristallino de color blanco. Después de su disolución con metanol, se obtiene 28,8 grs. (58% del valor teórico) de sal pura con un punto de fusión a 213- 216°.-

EJEMPLO. 14

560 7-(N-metilo-N-(β -3-cloro-4-metoxi-feniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina

565 Son condensados 50,0 grs. (0,17 mol) de 7-bromopropilo)-teofilina - con 33,2 grs. (0,17 mol) de N-metilo- β -3-cloro-4-metoxi-feniletilamina (Según M. Julia et al. "Bul. Soc. Chim France", 1966, 1335) mediante trietilamina, de forma análoga al ejemplo 9. Después del tratamiento, se neutraliza la solución del producto deseado por la introducción de clorhídrico gaseoso, cristalizándose el hidrocloreto segregado con etanol.-

Rendimiento efectivo: 47,4 grs. (el 62,6% del valor teórico) con punto de fusión a 245 - 248°.-

570

EJEMPLO. 15

7-(N-metilo-N- β -3-metoxi-4-clorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina

A) Elaboración de la materia de partida

I. β -3-metoxi-4-clorofeniletilamina

575 Se disuelven 150 grs. (0,83 mol) de 3-metoxi-4-clorobencilcianuro - (Según S. Munavalli et al. "Bull. Soc. Chim. France" 1966 (10) 3311 18) en 600 ml de metanol que contenga 50 grs. de amoníaco, para ser hidrogenado con cobalto de Raney a 50°/70 at. H₂.

Después del tratamiento según el ejemplo 8 A) I se obtienen 202 grs. (el 91% del valor teórico) de β -3-metoxi-4-clorofeniletilamina-hidrocloreto, con un punto de fusión a 164 - 166°.-

580

II. N-metilo- β -3-metoxi-4-clorofeniletilamina

155,5 grs. (0,7 mol) de β -3-metoxi-4-clorofeniletilamina-hidrocloreto obtenido según la anterior fórmula, se transforman en la base para ser



585 tratados según las instrucciones del ejemplo 1 A) I, con ácido fórmico. Seguidamente se reduce con hidruro de aluminio y litio el formado conseguido por su metilación con nitrógeno. Por ello se obtiene 147 grs. (el 89% del valor teórico) de N-metilo- β -3-metoxi-4-clorofeniletamina-hidrocloruro, con su punto de fusión a 147 - 148 $^{\circ}$. -

B) Elaboración del producto final

590 150,6 grs (0,5 mol) de 7-(3-bromopropilo)-teofilina y la base libre de los 110,0 grs. (0,5 mol) de N-metilo- β -3-metoxi-4-clorofeniletamina-hidrocloruro con condensados y tratados mediante trietilamina, de forma análoga al ejemplo 9. Se neutraliza la solución de tolueno del producto final con clorhídrico gaseoso, cristalizándose la sal segregada con etanol.-

595 Rendimiento efectivo: 152,5 grs. (el 67% del valor teórico) de 7-N-metilo-N-(β -3-metoxi-4-clorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina-hidrocloruro, con su punto de fusión a 232 a 235 $^{\circ}$.-

EJEMPLO. 16

600 7-(N-metilo-N-(β -2-cloro-3-metoxi-feniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina

A) Elaboración de la materia de partida

I. 2-cloro-3-metoxi-bencilalcohol

605 Se disuelven 151 grs. (0,81 mol) de 2-cloro-3-ácido metoxibenzoico según Gibson "J. Chem Soc. Londo" (1926) (1428) en 600 ml. de tetrahidrofurano, dejándolos gotear dentro de 30 minutos en una mezcla en ebullición con reflujo de 37 grs. (1,6 x 0,75 x 0,81 mol) de hidruro de aluminio y litio con dos litros de tetrahidrofurano. Se deja hervir durante otros 30 minutos para descomponer seguidamente por el ininterrumpido goteo de agua e hidróxido sódico. Se aspira al hidróxido de aluminio segregado para proceder a la concentración del filtrado.-

610 Como residuos se obtienen 132 grs. (el 95% del valor teórico) de 2--

415782

- 26 -

28A



615 cloro-3-metoxi-bencilalcohol en forma de un aceite viscoso, de color amarillo claro.-

II -2-cloro-3-metoxibencilcloruro

Los 132 grs. (0,76 mol) de 2-cloro-3-metoxi-bencilalcohol, obtenidos según el procedimiento antes descrito, se disuelven en 300 ml. de tolueno y se mezclan por goteo, con agitación y refrigeración glacial, dentro de una hora, con 100 grs. (1,1 x 0,76 mol) de tionilcloruro.-- Seguidamente se hierve la solución durante una hora con reflujo, se, evapora bajo vacío, limpiándose los residuos por la destilación fraccionada. Se intercepta la fracción entre 110 y 120^o/1 torr. de N_D²⁵ - 1,5610, por lo que se obtienen 74 grs. (el 51% del valor teórico) de 2-cloro-3-metoxi-bencilcloruro.-

625

III. 2-cloro-3-metoxi-bencilcianuro

49 grs. (0,26 mol) de 2-cloro-3-metoxi-bencilcloruro tal como obtenido según al párrafo anterior, son goteados con agitación dentro de 30 minutos y a una temperatura de 30^o en una suspensión de 14 grs. (1,1 x 0,262 mol) de cianuro sódico en 66 ml. de dimetilsulfóxido.-- A continuación se prosigue la agitación durante dos horas. Se vierte la mezcla de reacción en 250 ml. de agua y se extrae con éter. Después de secado y evaporado, las soluciones étereadas dejan el nitrilo crudo que es depurado por la destilación en vacío. Así se obtienen 36 grs. (el 77% del valor teórico) de 2-cloro-3-metoxi-bencilcianuro con su punto de ebullición a 140^o/0,1 torr.-

635

IV. β -2-cloro-metoxi-feniletilamina

Por la hidrogenación catalítica de 36 grs. (0,2 mol) de 2-cloro-3-metoxi-bencilcianuro, obtenido según el párrafo anterior según ejemplo 8 A) I, son obtenidos 36,5 grs. (el 98% del valor teórico) de β -2-cloro-3-metoxi-feniletilamina-hidrocloruro con su punto de fusión, a 124 - 126^o.-

640

V. N-metilo- β -2-cloro-3-metoxi-feniletilamina



645 Se transforman 36,5 grs. (0,164 mol) del hidrocioruro obtenida según el procedimiento anterior, en una base. Esta es transformada de forma análoga al ejemplo 1 A) I mediante ácido fórmico en la formamida que seguidamente se convierte por el tratamiento con hidruro de aluminio y litio en N-metilo-β -2-cloro-metoxi-feniletilamina.-

650 Se obtiene 24,5 grs. (el 74% del valor teórico) con un punto de ebullición a 90 - 95º/0,3 torr. y n_D^{25} 1,5394.-

El hidrocioruro se funde a 192 - 195º.-

B) Elaboración del producto final

655 33,2 grs. (0,12 mol) de 7-(3-bromopropilo)-teofilina y 22,0 grs. (0,12 mol) de N-metilo-β -2-cloro-3-metoxi-feniletilamina son condensados y tratados mediante trietilamina según el ejemplo 9.-

La solución de tolueno de la base segrega después de la neutralización con clorhídrico gaseoso el hidrocioruro, el mismo se funde después de la disolución con etanol a 245 - 248º.-

660 Rendimiento efectivo, 32,2 grs. (64% del valor teórico) de 7-(N-metilo-N-β -2-cloro-3-metoxi-feniletilo)-3-eminopropilo)-teofilina-hidrocioruro.-

EJEMPLO 17

7-(N-metilo-N-(β -3,4-diclorofeniletilo)-aminopropilo)-teofilina.

A) Elaboración de las materias de partida.

665 I 7-(3-N-metilo-N-bencilo)-aminopropilo)-teofilina

670 Se calientan 301,2 grs. (mol) de 7-(3-bromopropilo)-teofilina con 242,3 grs. (2 x 1 mol) de N-metilo-bencilamina a 145º en atmósfera de nitrógeno durante dos horas y con agitación. Cuando la temperatura baje a prox. 110º, se añade 2 litros de tolueno y se calienta la mezcla durante 30 minutos con reflujo. Se producirá una precipitación fina y cristalina de 202 grs. de N-metilo-bencilamina-hidrobromuro (con su punto de fusión a 160º) que ha de ser separada. La solución de tolueno es depurada con agua, extrayéndole después la base median

415782



- 28 -

675 te la agitación con 1.050 ml. de 1 N-ácido clorhídrico. La fase - -
clorhídrica-acuosa separa la base por la adición de hidróxido sódico
al 40%. Esta es absorbida en tolueno para ser destilada bajo vacío
después de la evaporación del disolvente. A los 220^o/0,03 torr.
se convierten 311 grs. (el 91% del valor teórico) de 7-(3-N-metilo-
N-bencilo)-aminopropilo)-teofilina en un aceite viscoso, de color -
680 amarillo claro, de $n_D^{25} = 1,5748$. La base se separará con etanol en
forma cristalina, y la misma se funde a los 86 - 88^o. -
El hidrocloreto obtenido del etanol, se funde después de su disolu-
ción a 214,5 - 216^o. -

II. 7-(3-metilaminopropilo)-teofilina

685 10 grs. de catalizador de paladio-carbón (10%) se someten a hidrogenación
previa en 100 ml. de etanol. Seguidamente se añade la solución
compuesta de 204,6 grs. (0,6 mol) de 7-(3-N-metilo-N-bencilo)-amino-
propilo)teofilina en 400 ml. de etanol, efectuándose a una temperatu-
ra de 40^o, una agitación con hidrógeno. -

690 La cantidad de hidrógeno calculada es absorbida dentro de seis ho-
ras. Después de separar el contacto y de evaporar el etanol; se pro-
duce un aceite que debe ser destilado bajo vacío. A una temperatura
de 192-194^o/torr. 0,03 se transforman 137 grs. (el 91% del valor --
teórico) de 7-(3-metilaminopropilo)-teofilina de $n_D^{25} = 1,5588$. Punto,
695 de fusión = 62,5 - 64,5^o. Punto de fusión del hidrocloreto = 265^o. -

III. β -3,4-Diclorofeniletildoruro

A una solución de 424-0 grs. (1,1 x 3,24 mol) de tionilcloruro en
300 ml. de éter dietílico se le añade por goteo y con agitación du-
rante dos horas la mezcla de 618,5 grs. (3,24 mol) de β -3-4-diclo-
700 rofeniletanol (Según R. Fuchs, J. "Am Chem. Soc", 78, 5612 (1956) con -
256,2 grs. (3,24 mol) de piridina seca y 300 ml. de éter dietílico. -
Para ser hervida se calienta la mezcla previamente, por lo cual se,
produce un destilado de éter. Finalmente se calienta la misma en ba

ño de agua hasta que se hayan producido 500 ml. de este destilado, -
705 elevándose entonces la temperatura a aproximadamente 85°. Después de
la adición de 42 grs. de tionilcloruro se continúa agitando a esta -
misma temperatura durante dos horas todavía. El material de reacción
enfriado es disuelto en un litro de éter, se vierte el mismo en un -
litro de agua helada, debiéndose una vez efectuada la separación de
710 la solución etérea tratar la capa acuosa todavía dos veces para eli-
minar el éter. Todos los extratos de éter juntos son depurados con -
agua así como una solución de hidrogenocarbonato sódico, se secan con --
cloruro de calcio y se concentran mediante evaporación.-

Los residuos se transforman a 142 - 145° / 11 torr. en un -
715 aceite incoloro de N_D^{25} , 1,5631. El rendimiento efectivo es de 602 grs.
(el 89% del valor teórico).-

B) Elaboración del producto final

Se mezclan 158,8 grs. (2 x 0,316 mol) de 7-(3-metilaminopropilo)- -
teofilina obtenida según el apartado II, con 66,1 grs. (0,316 mol),
720 de β -3,4-diclorofeniletildicloruro (según el apartado III) calentándo-
los a 145° dentro de una atmósfera de nitrógeno durante tres horas
con agitación. Dejando enfriar a 110°, se añaden un litro de tolueno
y se hierve durante 30 minutos con reflujo. El 7-(3-metilaminopropi-
lo)-teofilina-hidrocloreto (90 grs.) segregado debe ser aspirado.--
725 El mismo se funde a 263 - 265°. Primero se depura el filtrado de to-
lueno con agua para luego extraerle el producto final mediante la -
agitación con 2,7 litros de ácido clorhídrico N° 10 caliente. La so-
lución clorhídrica-acuosa es absorbida con hidróxido sódico al 40%
y se mezcla la base separada en tolueno, secando mediante carbonato,
800 de potasio. Una vez evaporado el disolvente quedarán 103 grs. de 7-(N-
metilo-N-(β -3,4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina. Una pro-
beta del mismo se transforma por la destilación en el tubo de bolas
a 210 - 220° / 0,001 torr. de temperatura de baño de aire, en aceite

415782

- 30 -

28



muy viscoso de color amarillo claro de n_D^{25} 1,5840.-

805 Hidrocloruro: Al disolver 92 grs de la base en una mezcla caliente,
de 150 ml. de etanol con 300 ml. de acetato de etilo e introduciendo
clorhidrico gaseoso hasta una leve reacción ácida, se segregarán 95,
grs. de sal. Se disuelve con metanol para obtener 91 grs. de hidroclo-
810 ruro con un punto de fusión a 226 - 228°, que resulta ser comatográ-
ficamente limpio.-

EJEMPLO 18

7-(N-metilo-N-(β-3-cloro-4-metoxi-feniletilo)-3-aminopropilo)-teofi-
lina.

A) Elaboración de la materia de partida

815 I- β-3-cloro-4-metoxi-feniletilcloruro

750 grs. (4,02 mol) de β-3-cloro-4-metoxi-feniletanol (según L.S. -
Fosdick et al. "J. Org. Chem" 68, 842 (1946) son clorados en una solu-
ción de éter dietético por el tratamiento con tionilcloruro y piri-
dina según las instrucciones de procedimiento según el ejemplo 17 A)

820 III. Después del tratamiento se obtienen 770,6 grs. (el 94% del valor
teórico) de β-3-cloro-4-metoxi-feniletilcloruro con su punto de ebu-
llición a 102° /0,005 torr. y de n_D^{25} 1,5555.-

B) Elaboración del producto final

132, grs. (2 x 0,27 mol) de 7-(3-metilaminopropilo)-teofilina y 55,6
825 grs. (0,27 mol) de β-3-cloro-4-metoxi-feniletilcloruro son condensa-
dos y tratados según el ejemplo 17 B). Se obtienen 111 grs. de 7-(N--
β-3-cloro-4-metoxifeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina:

Una probeta de esta sustancia se transforma a 225 - 230° /0,001 - -
torr. de temperatura de baño de aire, en aceite de color amarillo cla-
830 ro, de n_D^{25} 1,5774.-

Hidrocloruro: Por la neutralización de la solución en la relación de
100 grs. de la sustancia con 500 ml. de etanol y con clorhidrico gaseo-
so se segregarán 82,4 grs. de sal blanca, que después de su disolución



con metanol se funde a 240 - 245°.-

835 El rendimiento efectivo de la reacción es del 74% del valor teórico.

EJEMPLO 19

7-(N-metilo-N-(β-3,4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina. -

A) Elaboración del producto previo

7-(N-β-3,4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina

840 En un balón de tres tubuladuras se depositan conjuntamente 38,0 grs. (0,2 mol) de β-3,4-diclorofeniletilamina (Según F. Bennington et al. - "J. Org. Chem." 25 2066 (1960) y 20,2 grs. (0,2 mol) de trietilamina con 100 ml de tolueno. Con agitación y a temperatura de ambiente se -
845 les añade dentro de 90 minutos la solución compuesta de 60,2 grs. (0,2 mol) de 7-(3-bromopropilo)-teofilina y 300 ml. de tolueno para seguidamente ser hervido durante 16 horas con reflujo. Se aspira el segregado trietilamina-hidrobromuro (en su caso, del β-3,4-diclorofeniletilamina-hidrobromuro), se depura el filtrado y se evapora bajo vacío. - El residuo oluclo es disuelto en 100 ml. de isopropanol. -

850 Después de la adición de 15 ml. de ácido bromhídrico acuoso al 48%, se separan cristales que han de ser aislados y disueltos con metanol. Se obtienen 57,5 grs. (el 59% del valor teórico) de 7-(N-β-3,4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina-hidrobromuro, con su punto de - fusión a 243 - 245°.-

855 B) Elaboración del producto final

Se disuelven 40,4 grs. (0,1 mol) de 7-(N-β-3,4-diclorofeniletilo-3-aminopropilo)-teofilina (librada del hidrobromuro obtenido según el párrafo anterior) en 370 ml. de etanol y se mezclan con 7,4 grs. (1,6 x 0,1 mol) de ácido fórmico. Seguidamente se les añaden 11,1 grs (1,3 x 0,1 mol) de una solución acuosa de formalina al 35% y se hierve la, 860 mezcla durante dos horas con reflujo. Los residuos de evaporación de la solución de reacción son absorbidos en ácido clorhídrico diluido y agitados con tolueno. De la solución clorhídrica-acuosa se separa la -

415782

28



- 32 -

base con hidroxido sódico, la cual es absorbida en tolueno y seguidamente secada. Al introducir clorhídrico gaseoso en la solución de tolueno, se segregará el 7-(N-metilo-N-(β -3,4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina-hidrocloruro que es cristalizado con isopropanol. De esta forma se obtiene 39,3 grs. (el 82% del valor teórico) de la sal con su punto de fusión a 225-228 $^{\circ}$.-

Se llegará al mismo resultado si se disocia la solución alcohólica, de 7-(β -3,4-diclorofenilo)-3-aminopropilo)-teofilina con la cantidad correspondiente de la solución de formalina, calentándola con sodio, boro-hidruro durante dos horas en el baño de agua o bien agitándola con catalizador paladio-carbón a 40 $^{\circ}$ y con hidrógeno.-

875

EJEMPLO 20

7-[N-metilo-N-(β -3-cloro-4-hidroxi-feniletilo)-3-aminopropilo]-teofilina.

Se hierven durante dos horas y con reflujo 56,1 grs. (0,13 mol) de 7-[N-metilo-N- β -3-cloro-4-metoxi-feniletilo)-3-aminopropilo]-teofilina (elaboración según los ejemplos 14 y 18) en 120 ml. de solución acuosa de ácido bromhídrico al 48% (D = 1,5) lo que corresponde a 96, - grs. de HBr. (2,18 x 2 x 0,13 mol). Son añadidos otros 60 ml. de ácido, bromhídrico al 48% (4,1 x 0,13 mol), y se sigue hirviendo una hora - más. La mezcla de reacción se vierte en un litro de agua helada y se neutraliza con exactitud mediante hidróxido sódico al 40%. La base fenólica se separa entonces en forma de aceite que luego se cristalizará. Se disuelve esta sustancia en 2-N-ácido clorhídrico por lo que se segregará su hidrocloruro en forma cristalina, de color blanco. Después de la disolución con acetona se obtiene 25,2 grs. (41% del valor teórico) de 7-(N-metilo-N-(β -3-cloro-4-hidroxi-feniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina-hidrocloruro con su punto de fusión a 114 - 116 $^{\circ}$.-

890

EJEMPLO 21

7-[N-metilo-N-(β -3-hidroxi-4-cloro-feniletilo)-3-aminopropilo]-teofilina



De forma análoga el ejemplo 20, se someten 10,7 grs. (0,03 mol) de 7-(N-
895 metilo-N-(β -3-metoxi-4-cloro-feniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina -
(elaboración según ejemplo 15) con 34,4 ml. de solución acuosa de áci-
do bromhídrico al 48% a la hidrólisis de éter.-

La base fenólica cruda se obtiene después del tratamiento, y la misma
es absorbida en acetona y mezclada con la solución de 3,5 grs. de áci-
900 do maleico en acetona. La segregación cristalina que se producirá al
poco tiempo, es disuelta en acetona. Se obtiene 43 grs. (El 32% del va-
lor teórico) de 7-(N-metilo-N-(β -3-hidroxi-4-cloro-feniletilo)-3-ami-
nopropilo)-teofilina-ácido maleico, con su punto de fusión a 190-193 $^{\circ}$.

EJEMPLO 22

905 7-(N-metilo-N-(β -2-cloro-3-hidroxi-feniletilo)-3)-aminopropilo)teofi-
lina.

Por hervir 30,1 grs. (0,072 mol) de 7-(N-metilo-N-(β -2-cloro-3-metoxi
feniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina (elaborada según el ejemplo 16)
con 97 ml. de ácido bromhídrico al 48% durante cuatro horas con reflú-
910 jo y al tratarlo de la manera indicada en el ejemplo 21, se obtienen,
8,8 grs. (el 24% del valor teórico) de 7-(N-metilo-N- β -2-cloro-3-hi-
droxi-feniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina-ácido maleico que se fun-
de después de su disolución con acetona a 195 - 196 $^{\circ}$.-

EJEMPLO 23

915 7-N-metilo-N-(β -3,4-dihidroxi-feniletilo)-3-aminopropilo-teofilina.-

En un balón de tres tubuladuras se mezclan 226 grs. (0,5 mol) de 7-(N-
metilo-N-homoveratrilo-3-aminopropilo)-teofilina-hidrocioruro (elabo-
rado según la patente alemana DBP 1.237.578) con 672 ml. de ácido brom-
920 hídrico acuoso al 48% (D = 1,5) correspondiente a 485 grs. de HBr. (4
x 3 x 0,5 mol) calentándose esta mezcla en atmósfera nitrogenada has-
ta su ebullición. Ya a los 80 $^{\circ}$ comienza una agitada evolución del bro-
mometano que llegará a calmarse definitivamente después de una coc-
ción durante tres horas. Al cabo de este tiempo, se habrá separado el,
96% de la cantidad de bromometano calculada. La solución clara se soli-

415782



- 34 -

925 difica despues de su enfriamiento, en forma de una masa cristalina --
y viscosa que debe ser aspirada para depurarla con isopropanol. Asi --
se obtienen 248 grs. de hidrobromuro de la base fenólica el cual con-
tiene agua de cristalización. Por la disolución de una probeta con me-
tanol, se formará la sal exenta de agua, teniendo su punto de fusión -
930 a 238º.-

Hidrocioruro: se disuelven 100 grs. del hidrobromuro antes referido -
en 2,5 litros de agua caliente. Despúes de su enfriamiento, se añaden,
a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno 500 ml. de 2-N -
amoniaco, por lo cual se separará una sustancia oleosa de color rosa.

935 Se decanta la fase acuosa, depurádo la sustancia con agua y disol- -
viéndola en dos litros de etanol caliente. En esta solución bien fil-
tratada se introduce clorhidrico gaseoso con exceso, por lo que se -
producen 78 grs. de (7-N-metilo-N-(β-3,4-dihidroxi-feniletilo)-3-ami-
no-propilo)-teofilina-hidrocioruro en forma de un polvo cristalino -
940 de color blanco, con su punto de fusión a 208 - 213º. El rendimiento -
efectivo de la reacción es del 84% del valor teórico.-

Al mezclar esta solución acuosa del dihidrocioruro al 5% (p.H. 1,0) con
una equivalencia de hidróxido sódico, se obtiene la solución acuosa -
del mono-hidrocioruro. El mono-hidrocioruro tiene en agua o en metanol
945 con tricloruro férrico una coloración verde oscura que cambiará a --
violeta por la adición de hidróxido sódico.-

EJEMPLO 24

7-(N-metilo-N-(β-3-flúor-4-hidroxi-feniletilo)-3-aminopropilá-teofi-
lina.

950 60,3 grs. (0,137 mol) de 7-(N-metilo-N-(β-3-flúor-4-metoxi-feniletilo
3-aminopropilo)-teofilina-hidrocioruro (elaboración según el ejemplo,
7) con 123 ml. de ácido bromhidrico acuoso al 48% (D = 1,5 correspon-
diente a 89 grs. de HBr. (4 x 2 x 0,137 mol) se mantiene en su punto
de ebullición durante diez horas, en un balón de fondo redondo con re-
955 flujo y bajo una atmósfera de nitrógeno.-



Ya a las tres horas se habrá segregado la cantidad de bromometano -- calculada. La solución incolora se mezcla después de su enfriamiento, con el mismo volumen de éter dietílico, por lo que se separará el 7-- (N-metilo-N-(β -3-flúor-4-hidroxi-feniletilo)-3-aminopropilo-teofili-
960 na-hidrobromuro, en forma cristalina. Después de su disolución con Iso propanol son obtenidos 59,4 grs. (el 92% del valor teórico) de la sal en forma de polvo cristalino, de color blanco, con su punto de fusión a 72,5 - 75°. Continuando el calentamiento, la fundición se solidifica a aproximadamente 145°, para volverse a fundir a los 225 - 227°.-

965 Se disuelven 53,6 gr (0,11 mol) del hidrobromuro antes citado en 1,3 litro de agua caliente para ser puestos al valor pH 7,0 por el goteo de 114 ml. de 1-N-hidroxido sódico en atmósfera nitrogenada.-

Se segregarán 43,5 grs. de base como polvo cristalino de color blanco con un punto de fusión a los 130 - 132,5°, no modificándose este pun-
970 to de fusión por la disolución con isopropanol. La disolución de la base en metanol con tricloruro férrico dará una coloración rojo-amarillenta.-

Disolviendo la base seca en metanol e introduciendo clorhídrico gaseo so hasta obtener una leve reacción ácida, se separará el hidrocloreuro
975 en forma de polvo cristalino, de color blanco.-

Se funde después de la disolución con agua/etanol (1 + 5) a una temperatura de 234,5 - 237°. La reacción de tricloruro férrico es de color amarillo en el agua, en metanol, de una coloración violeta clara.-

EJEMPLO 25.

980 Con una prensa para comprimidos se fabrican en la forma acostumbrada los comprimidos de la siguiente composición:

-10,00 mgs. de 7-(N-metilo-N-(β -3,4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo) teofilina-hidrocloreuro.

-50,00 mgs. de almidón de maiz.

985 - 4,50 mgs. de gelatina.

415782

- 36 -



- 15,00 mgs. de azúcar de leche
 - 7,50 mgs. de talco
 - 7,50 mgs. de talco
 - 0,75 mgs. de "Aerosil" (marca registrada ácido silícico químicamente puro en una fina repartición submicroscópica).
- 990
- 2,25 mgs. de fécula de patata (como engrudo al 6%).-

EJEMPLO 26

En la forma usual se fabrican grageas de la siguiente composición:

10,00 mgs. de 7-(N-metilo-N-(β -2,6-diclorofeniletilo)-3-aminopropi-

995 lo) teofilina-hidrocloruro

50,00 mgs de masa portadora

40,00 mgs. de masa de sacarificación.

La masa portadora se compone de 9 partes de almidón de maiz, tres partes de azúcar de leche y una parte de "Luviskol" "marca registrada", VA 64 (polimerizado de mezcla de vinilpirrolidón acetato de vinilo, en relación 60 : 40 véase "Industria farmacéutica 1962, 1000 586).-

La masa de sarificación se compone de cinco partes de azúcar de caña dos partes de almidón de maiz, dos partes de carbonato de calcio y una parte de talco. Las grageas fabricadas de ésta forma, son seguidamente envueltas con una capa de masa resistente a los jugos gástricos.

1005

EJEMPLO 27

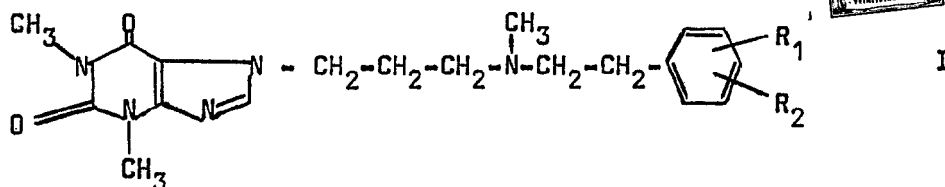
Se disuelven 2,0 mgs. de 7-(N-metilo-N-(β -2,4-diclorofeniletilo)-3-aminopropilo)-teofilina-hidrocloruro en 2,0 ml de agua, se regula isotónicamente con cloruro de sodio y se envasa de forma estéril en ampollas de una capacidad de 2 ml.-

1010

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la teofilina básicamente sustituidos; de la fórmula general:

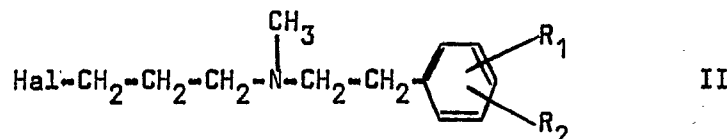
1015



en que representan:

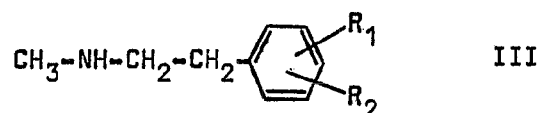
R_1 un átomo de cloro, un grupo de hidróxilo o un grupo inferior de alcoxi, y

1020 R_2 un átomo de fluor o de cloro, un grupo de CF_3 o de hidróxilo en cualquier lugar del anillo de benzol, o bien un átomo de hidrógeno en la posición 4 en el anillo de benzol, caracterizado porque se reacciona teofilina con alquilaminas de halogenuro de la fórmula general

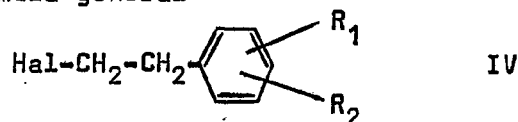


1025 en la que Hal representa un átomo de halógeno, teniendo R_1 y R_2 el valor arriba indicado, en presencia de agentes ligantes de ácidos halógenos.

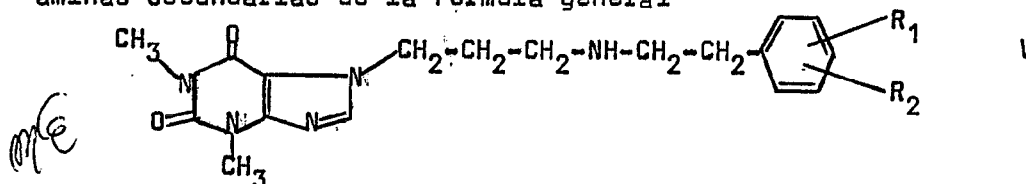
2ª.- Procedimiento; según reivindicación 1ª, caracterizado porque 7-(3-halógenopropil)-teofilina es condensado en N-metilo- β -feniletilaminas, sustituidas en sus núcleos, de la fórmula general



1030 3ª.- Procedimiento; según reivindicación 1ª, caracterizado porque 7-(3-metilaminopropil)-teofilina es llevada a la reacción con β -feniletilohalogenuros de la fórmula general



4ª.- Procedimiento; según reivindicación 1ª, caracterizado porque aminas secundarias de la fórmula general



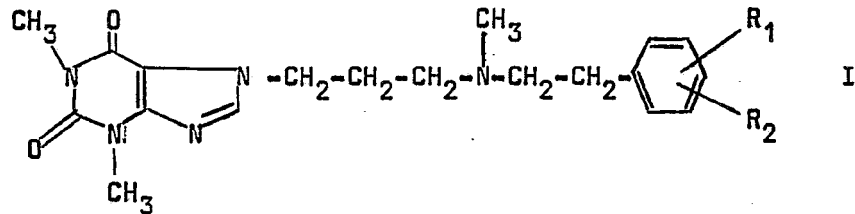
415782

- 38 -



1035 son metiladas con nitrógeno básico.

5ª.- Procedimiento; según reivindicación 1ª, caracterizado porque las combinaciones de la formula general



1049 son sometidas a una hidrólisis de éter, si las mismas llevan en el núcleo de benceno grupos de alcoxi, metilendioxi o benciloxi o bien de bencilcarboxi.

6ª.- Procedimiento; según reivindicación 1ª, caracterizado porque en las combinaciones a fabricar representan

R₁ un átomo de cloro, un grupo de hidróxilo o un grupo inferior de alcoxi, y

1045 R₂ un átomo de flúor o de cloro, un grupo de hidróxilo, estando uno de los sustituyentes R₁ y R₂ en la posición 3 del anillo de fenilo y el otro en la posición 4.-

7ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA TEOFILINA BASICAMENTE SUSTITUIDOS."

Consta la presente memoria descriptiva de trentiocho hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.-

Madrid,

28 AGO. 1975

M. V. DE LA TORRE
P. P.

José Pérez Collado

emle