

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(19) ES	(11) 445343	(19) A1
(21)		
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

P.- 62.107

PATENTE DE INVENCION

PAT/Dr. Stm-El  
5112 PH

(30) PRIORIDADES	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO A 1355/75	21-2-75	Austria

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS CUATERNARIOS DE XANTINIL-ALCOMIL-NORSTROPINA"
--

(71) SOLICITANTE (S) DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHEIDESTALT VORMALS ROESSLER
---

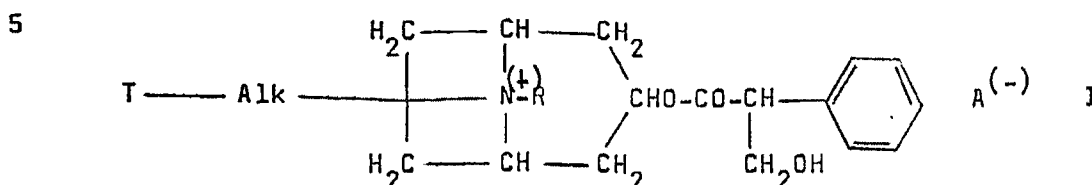
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Weisfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana
---

(72) INVENTOR (ES) Dr. Karl Heinz Klingler, Dr. Rudolf Aurich y Dr. Silke Habersang.
---

(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ
---

El invento concierne a derivados cuaternarios de xantinil-alcohol-nortropina de la fórmula general I



10 en donde T representa un radical teofilinilo-(7) o un radical teobrominilo-(1); Alk significa un grupo alcoholeno recto o ramificado de 2 a 10 átomos de carbono, que también puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; R es un grupo alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono y A<sup>(-)</sup> es un equivalente de un anión de un ácido monovalente o polivalente fisiológicamente compatible.

15

En general el grupo Alk consta de 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono.

20 Caso de que el grupo Alk esté sustituido con un grupo hidroxilo, entonces este grupo hidroxilo se encuentra sólo junto a los átomos de carbono del grupo Alk, que a su vez están unidos exclusivamente de nuevo con carbono y con hidrógeno. Por ejemplo, se trata en el presente caso del grupo

25 -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-. Preferiblemente,

Alk consta de 3 átomos de carbono  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ .  
Para R entra en consideración especialmente el grupo metilo  
o etilo. T es preferiblemente el radical teofilinilo.

Como aniones  $\text{A}^{(-)}$  entran en consideración  
5 los aniones de ácidos fisiológicamente compatibles y farma-  
céuticamente utilizables conocidos. Especialmente se trata  
de los aniones de ácido sulfúrico, de ácido nítrico, de áci-  
do fosfórico, de ácido fluorhídrico, de ácido bromhídrico,  
de ácido yodhídrico o de los aniones de ácidos carboxílicos  
10 de 1 a 20 átomos de carbono alifáticos saturados o insatura-  
dos, de los aniones de ácidos fenilcarboxílicos de ácidos  
fenilalcoholcarboxílicos y de ácidos naftalenodicarboxílicos  
eventualmente sustituidos en el anillo aromático con grupos  
metilo y/o hidroxilo, los aniones de ácidos sulfónicos alifá-  
15 ticos y aromáticos, o de los aniones de ácidos camfosulfó-  
nicos. Preferiblemente se trata de los cloruros y de los  
nitratos.

En particular entran en consideración, por  
ejemplo, como ácidos orgánicos para el anión  $\text{A}^{(-)}$  los siguien-  
20 tes ácidos : ácidos monocarboxílicos alifáticos, que pueden  
contener eventualmente un doble enlace, de 1 a 20 átomos  
de carbono, especialmente 1 a 10 átomos de carbono, prefe-  
riblemente 1 a 6 átomos de carbono tales como ácido fórmico,  
ácido acético o ácido propiónico; ácidos dicarboxíli-  
25 cos alifáticos, que eventualmente contienen un doble enla-

ce de 3 a 10 átomos de carbono, especialmente 3 a 6 átomos de carbono, tales como ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido glutárico, o ácido adípico; ácidos monohidroxi- y dihidroxi-monocarboxílicos alifáticos de 2 a 6, especialmente 2 a 3 átomos de carbono, tratándose preferiblemente de ácidos  $\alpha$ -monohidroxicarboxílicos tales como ácido láctico, ácido glicerínico o ácido glicólico; ácidos monohidroxi- y dihidroxi-dicarboxílicos y -tricarboxílicos alifáticos de 3 a 8 átomos de carbono, especialmente 3 a 6 átomos de carbono tales como ácido tartrónico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico; ácidos oxocarboxílicos de 2 a 6 átomos de carbono, especialmente 2 a 3 átomos de carbono tales como ácido glioxílico, ácido pirúvico, ácido acetoacético o ácido mesoxálico; ácidos carboxílicos aromáticos, especialmente ácidos fenilcarboxílicos o ácidos naftalenocarboxílicos, que también pueden estar sustituidos con grupos hidroxilo y/o grupos metilo y en los que entre el grupo carboxilo y el núcleo aromático puede encontrarse también un puente alcoholeno de 1 a 3 átomos de carbono, que eventualmente contiene un doble enlace, y en donde dos radicales fenilo o naftaleno pueden estar unidos entre sí también mediante un grupo metileno, tales como ácido benzoico, ácidos toluílicos, ácido cinámico, ácido atrópico, ácido hidratópico, ácido salicílico, ácidos hidroxicinámicos o ácido pamoico; ácidos sulfónicos alifáticos de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 3

átomos de carbono tales como ácido metanosulfónico; ácidos sulfónicos aromáticos, especialmente ácidos bencenosulfónicos y naftalenosulfónicos, que eventualmente están sustituidos con grupos metilo, tales como ácido toluenosulfónico; ácido camfosulfónico y ácidos halogenocamfosulfónicos (ácido bromocamfosulfónico).

Los compuestos de acuerdo con el invento son activos en sentido farmacodinámico o farmacoterapéutico. Sobre todo, éstos se distinguen por un efecto espasmolítico, y especialmente por un efecto broncoespasmolítico. En comparación con el agente conocido, atropina, u otros derivados cuaternarios de atropina conocidos, en los compuestos de acuerdo con el invento son por ejemplo significativamente menores los efectos secundarios indeseables de las sustancias anticolinérgicas conocidas (por ejemplo la inhibición de secreción de saliva en el caso de secreción de saliva acrecentada por pilocarpina; efecto midriático).

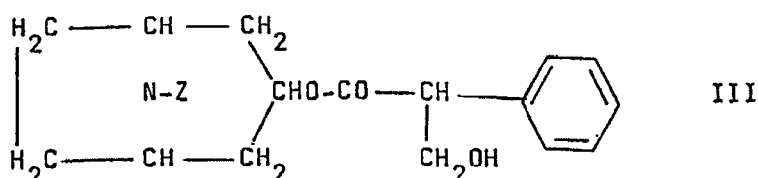
La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento puede efectuarse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



II

con un compuesto de la fórmula

5



10

en donde Z' significa el grupo T-Alk y Z significa el grupo R, o Z' significa el grupo R y Z el grupo T-Alk e Y es un átomo de halógeno, un radical de ácido arilsulfónico  $ArSO_2O^-$  o el radical  $ROSO_2^-$ , y en los compuestos obtenidos se transforma eventualmente el anión  $A^{(-)}$ , por reacción con un derivado de ácido, en otros de los aniones indicados.

15

El procedimiento se lleva a cabo en general en un agente disolvente o de suspensión tal como cetonas (acetona, metiletilcetona), alcoholes, por ejemplo alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol, propanol, compuestos nitrados orgánicos tales como nitrometano, nitrobenzeno, o en otros agentes usuales tales como dioxano, acetonitrilo, etc., a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente de 30 a 80°C. Como átomos de halógeno entran en consideración en general cloro, bromo o yodo, especialmente bromo o yodo. El tiempo de reacción en el procedimiento puede oscilar entre algunas horas y algunas semanas. Con frecuencia es ventajoso preparar recientemente de

25

antemano el compuesto de la fórmula II. Esto es así especialmente caso de que Hal, en la fórmula II, signifique un átomo de yodo. En tales casos el compuesto de la fórmula II puede ser empleado, por ejemplo, también sin previo  
5 aislamiento directamente en el líquido de reacción en el que se forma. En el caso de utilizarse compuestos de la fórmula II, en donde Z' significa el radical R, se aconseja trabajar en un sistema cerrado, caso de que los compuestos de la fórmula II hiervan a temperatura muy baja.

10 En el caso de compuestos de la fórmula II, en donde Y representa el radical  $\text{ArSO}_2\text{O}-$ , Ar significa un radical aromático tal como, por ejemplo, un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido con uno o varios radicales alcoholo inferior (preferiblemente radicales metilo).  
15 Ejemplos de ellos son ésteres alcohólicos de ácido para-toluenosulfónico.

El intercambio de un anión  $\text{A}^{(-)}$  en los productos de la fórmula I se lleva a cabo en un disolvente o agente de suspensión tal como alcoholes alifáticos, agua,  
20 cetonas alifáticas (por ejemplo acetona) a temperaturas entre 0°C y 100°C. Se hace reaccionar con los ácidos que proporcionan el deseado anión  $\text{A}^{(-)}$  o con las sales metálicas de estos ácidos. Como sales metálicas entran en consideración, por ejemplo, sales de plata, sales de mercurio o  
25 también sales de metales alcalinos. En lugar de los ácidos

libres pueden utilizarse también resinas intercambiadoras, que habían sido tratadas con los correspondientes aniones  $A^{(-)}$  (véase Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie, volumen I/1, página 521, volumen II, página 880).

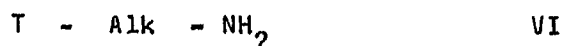
5                    Los compuestos de acuerdo con el invento se obtienen en general en forma de racematos. No obstante, pueden presentarse también en formas estereoisómeras u ópticamente activas. Mezclas de diastereoisómeros que eventualmente pueden formarse pueden ser separadas por ejemplo  
10 de modo usual, especialmente por recristalización. Se obtienen productos ópticamente activos o bien utilizando productos de partida activos o bien desdoblando racematos pasando por las sales de ácidos ópticamente activos, tales como por ejemplo ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico,  
15 ácido camfosulfónico, etc. Poseen propiedades especialmente favorables por ejemplo también los compuestos levógiros que se derivan de hiosciamina.

                  Dependiendo del procedimiento de preparación pueden aparecer cantidades variables de compuestos  
20 isómeros en N (isomería en el nitrógeno del sistema de anillo de tropina; configuración ecuatorial y axial). Los compuestos de acuerdo con el invento pueden presentarse en forma de una mezcla de estos compuestos isómeros en N o también predominante o totalmente en una de las dos for-  
25 mas.

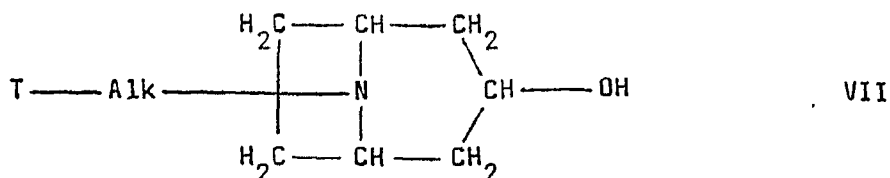
En general resulta preferentemente la forma ecuatorial cuando se introduce finalmente el radical teofilinilalcoholo o teobrominilalcoholo, mientras que la forma axial resulta por ejemplo de modo preferente cuando el radical de menor tamaño (por ejemplo el radical metilo o también el radical etilo) es incorporado en último término en el sistema de anillo de tropina.

Los compuestos de partida utilizados en el procedimiento, caso de que no sean conocidos, se puede obtener por ejemplo del siguiente modo:  
Compuestos de la fórmula general III, en donde Z significa el grupo T-Alk pueden ser obtenidos, por ejemplo, del siguiente modo:

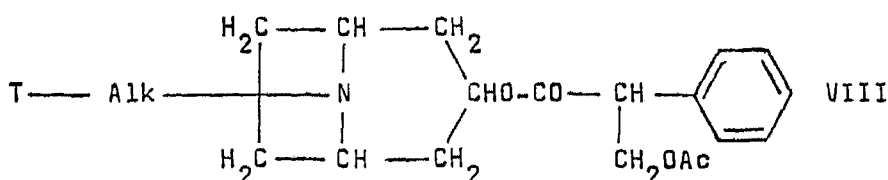
Por reacción de compuestos de la fórmula



con dialdehído succínico y ácido acetondicarboxílico de modo correspondiente al procedimiento de Robinson-Schöpf descrito en *Arzneimittelforschung* 12, 305 - 309 (1962) se obtienen compuestos de la fórmula



10 El compuesto obtenido de este modo es esterificado de acuerdo con el procedimiento indicado en *Chemische Berichte* 41, páginas 723 hasta 732 (1908) con un halogenuro de ácido acil-trópico, especialmente el cloruro o bromuro de ácido acetil-trópico (temperatura aproximadamente 50 a 100°C), trabajándose eventualmente en vacío. El producto intermedio, obtenido en primer término, de la fórmula



25 no necesita en general ser aislado, sino que es saponificado por ejemplo en solución ácida acuosa diluída a temperaturas por debajo de 80°C, para formar el compuesto de

la fórmula III con  $Z = T\text{-Alk}$ .

Eventualmente, también un compuesto de la fórmula VII puede ser transesterificado con éster metílico de ácido  $\alpha$ -formilfenilacético y a continuación el grupo formilo puede ser reducido para formar el grupo oximetilo. Los compuestos de la fórmula VI, utilizados en este caso como sustancias de partida, son conocidos:

Son preparados, por ejemplo, a partir de halógenoalcoholxantinas y amoníaco de acuerdo con la DAS 1.011.424. Las cloroalcohol- y bromoalcohol-xantinas o bien son preparadas de modo usual a partir de los compuestos hidroxílicos y  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PBr}_3$  o  $\text{SOBr}_2$ , o bien se hacen reaccionar teofilina o teobromina potásica (o sódica) con un gran exceso (cantidad 2 a 10 veces mayor) de dibromoalcano o de bromo-cloroalcano en un alcohol inferior a temperaturas elevadas (30 a 150°C). El procedimiento está descrito, por ejemplo, en el Ejemplo 1 de la DT-OS 2.253.075.

Compuestos de la fórmula  $Z'\text{OSO}_2\text{Ar}$  pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de los alcoholes  $Z'\text{OH}$  y correspondientes arilsulfocloruros. Compuestos yodoalcohólicos de la fórmula II pueden obtenerse a partir de los conocidos compuestos clorados o bromados también por reacción con  $\text{NaI}$  en un disolvente inerte.

Caso de que para el intercambio del anión  $A^{(-)}$  se empleen los compuestos en donde el anión es el

grupo hidroxilo, estos compuestos pueden obtenerse a partir de los correspondientes yoduros o bromuros, por reacción con hidróxido de plata o también con intercambiadores de aniones básicos, de acuerdo con los métodos indicados en  
5 Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie, volumen 11/2 páginas 623 y siguientes.

Ejemplo 1.

10 Yoduro de N-3-teofilinil-(7)-propil<sup>7</sup>-atropinio.

91,3 g de atropina y 164,0 g de 7-(3-yodopropil)-teofilina son disueltos en 1 litro de acetonitrilo. Se calienta esta solución durante 70 horas a 60°C, después del enfriamiento a aproximadamente 40°C se filtra con succión,  
15 se lava con acetona y se seca a 60°C. Se obtienen 182,2 g del yoduro.

También se obtiene este compuesto poniendo en ebullición 7-(3-cloropropil)-teofilina (192,5 g) con yoduro de sodio (112,4 g) durante siete horas en 4,2 litros de metiletilcetona, filtrando y calentando a 60°C durante  
20 70 horas más la mezcla así obtenida, directamente, con adición de atropina.

La 7-(3-yodopropil)-teofilina obtenida como compuesto intermedio puede también ser primeramente aislada  
25 de la solución de reacción y luego hecha reaccionar, tal

como arriba se indica. Para ello el producto filtrado, después de lavar con metiletilcetona caliente, es concentrado a un pequeño volumen. Al enfriar se separa por cristalización la 7-(3-yodopropil)-teofilina, que es filtrada con succión y secada en vacío. Punto de fusión 135 a 138°C, rendimiento 237 g.

#### Ejemplo 2.

10 Cloruro de N- $\sqrt{3}$ -teofilinil-(7)-propil-atropinio.

El cloruro de plata recientemente precipitado a partir de 60 g de nitrato de plata con ácido clorhídrico, es suspendido en 350 ml de agua destilada, y a 50 hasta 60°C, con buena agitación, se incorporan en el espacio de una hora 150 g de yoduro de N- $\sqrt{3}$ -teofilinil-(7)-propil-atropinio. Se agita durante una hora más sin calentamiento, se filtra y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es mezclado con etanol, que a continuación es separado por destilación para la eliminación de restos de agua. Luego se añaden a ello 750 ml de acetona y se pone en ebullición a reflujo durante dos horas. Se filtra con succión el cloruro de N- $\sqrt{3}$ -teofilinil-(7)-propil-atropinio y se seca a 60°C.

20  
25 Rendimiento 121,7 g; punto de fusión 220 a 221°C.

Ejemplo 3.

Bromuro de N-[4-teofilinil-(7)-butil]-atropinio.

5 Una solución de 2,89 g de atropina y 4,7 g de 7-(4-bromobutil)-teofilina es puesta en ebullición a reflujo durante 8 días en 40 ml de acetonitrilo. Después del enfriamiento se filtra con succión, se lava con acetona, y el residuo de filtración se recristaliza dos veces en etanol.

10 Rendimiento 2,4 g; punto de fusión 213 a 215°C.

Ejemplo 4.

15 Yoduro de N-[3-teobrominil-(1)-propil]-atropinio.

Una solución de 2,9 g de atropina y 5,2 g de 1-(3-yodopropil)-teobromina en 40 ml de acetonitrilo es calentada a 63°C durante 70 horas. Se filtra con succión todavía en caliente, se agita con cloroformo, a continuación 20 se recristaliza en agua y finalmente en metanol húmedo.

Rendimiento 2,5 g; punto de fusión 246 a 248°C.

25

Ejemplo 5.

Yoduro de N- $\sqrt{3}$ -teofilinil-(7)-2-hidroxi-propil $\sqrt{7}$ -atropinio.

5 Una solución de 2,9 g de atropina y 5,3 g  
de 7-(2-hidroxi-3-yodopropil)-teofilina en 40 ml de aceto-  
nitrilo es calentada a 60°C durante 120 horas. Después del  
enfriamiento se filtra con succión, el residuo de filtra-  
ción se agita con cloroformo y luego se recristaliza en me-  
tanol húmedo. Rendimiento 2,8 g; punto de fusión 243 a  
10 245°C.

Ejemplo 6.

Yoduro de L-N- $\sqrt{3}$ -teofilinil-(7)-propil $\sqrt{7}$ -hiosciaminio.

15 91,3 g de L-hiosciamina y 164,0 g de 7-(3-  
-yodopropil)-teofilina son disueltos en 1 litro de aceto-  
nitrilo. Se calienta esta solución a 60°C durante 70 ho-  
ras, después del enfriamiento a aproximadamente 40°C se  
filtra con succión, se lava con acetona y se seca a 60°C.  
20 Se recristaliza en metanol y un poco de agua.

Rendimiento 77,5%; punto de fusión 254-  
-255°C.

Ejemplo 7.

25 Yoduro de N- $\sqrt{3}$ -teofilinil-(7)-2-metil-propil $\sqrt{7}$ -atropinio.

Una solución de 2,9 g de atropina y 5,4 g de 7-(3-yodo-2-metilpropil)-teofilina en 40 ml de acetonitrilo es calentado a 63°C durante 70 horas. Se filtra con succión todavía en caliente, se agita con cloroformo, y a continuación se recristaliza en etanol húmedo.

Rendimiento 2,1 g; punto de fusión 241-243°C.

#### Ejemplo 8.

10

Yoduro de N-[2-teobrominil-(1)-etil]-atropinio.

Una solución de 2,9 g de atropina y 5,0 g de 1(2-yodo-etil)-teobromina en 40 ml de acetonitrilo es calentada a 63°C durante 70 horas. Se filtra con succión todavía en caliente, se agita con cloroformo, y se recristaliza a continuación en etanol húmedo. Rendimiento 2,4 g; punto de fusión 185-188°C.

15

#### Ejemplo 9.

20

Nitrato de N-[3-teofilinil-(7)-propil]-atropinio.

273 g de cloruro de N-[3-teofilinil-(7)-propil]-atropinio son disueltos en 1 litro de agua destilada y a esta solución se añade a 50-60°C una solución de 84 g de nitrato de plata en 0,5 litros de agua. Se

25

agita durante una hora más a 50°C, se filtra, se concentra por evaporación en vacío, se pone en ebullición el residuo con etanol, se enfría y se filtra con succión el nitrato puro. Rendimiento 246 g; punto de fusión 238-239°C.

5

#### Ejemplo 10.

Cloruro de L-N- $\beta$ -teofilinil-(7)-propil]-hiosciaminio.

10 El cloruro de plata recientemente precipitado a partir de 60 g de nitrato de plata con ácido clorhídrico, es suspendido en 350 ml de agua destilada, y a 50 hasta 60°C, con buena agitación, se incorporan en el espacio de una hora 150 g de yoduro de L-N- $\beta$ -teofilinil-(7)-propil]-hiosciaminio. Se agita durante una hora más sin calentamiento, se filtra y se concentra hasta sequedad por evaporación 15 en vacío. A continuación se pone en ebullición, con agitación, con acetona (durante 20 minutos) y luego se filtra con succión el cloruro de L-N- $\beta$ -teofilinil-(7)-propil]-hiosciaminio y se seca a 60°C.

20 Rendimiento 120 g; punto de fusión 226-228°C

$[\alpha]_D^{20}$  (al 2% en H<sub>2</sub>O) : -14,3°.

#### Ejemplo 11.

25 Para-toluenosulfonato de N- $\beta$ -teofilinil-(7)-propil]-atro-

pinio.

5 9,5 g de ácido para-toluenosulfónico son disueltos en 50 ml de agua destilada y a ello se añaden, con agitación, 6,88 g de carbonato de plata. Se calienta con agitación hasta que se haya disuelto la totalidad. Al enfriar se separa por cristalización el para-toluenosulfonato de plata, que es filtrado con succión y secado. Se obtienen 10,2 g de sal de plata.

10 3,25 g de la sal de plata preparada de este modo son disueltos en 75 ml de agua y se añaden a una solución de 6,38 g de cloruro de N- $\beta$ -teofilinil-(7)-propil- $\gamma$ -atropinio en 25-30 ml de agua. Se separa por filtración del cloruro de plata precipitado, el producto filtrado se concentra por evaporación en vacío, el residuo se pone en ebullición con metiletilcetona, y después de enfriamiento se filtra con succión. Tras secar a 35°C se obtienen 6,4 g del para-toluenosulfonato arriba mencionado. Punto de fusión  $\sim$  120°C.

20 Ejemplo 12.

Nitrato de L-N- $\beta$ -teofilinil-(7)-propil- $\gamma$ -hiosciaminio.

25 273 g de yoduro de L-N- $\beta$ -teofilinil-(7)-propil- $\gamma$ -hiosciaminio son disueltos en 1 litro de agua destilada y a esta solución se añade a 50-60°C una solu-

ción de 84 g de nitrato de plata en 0,5 litros de agua. Se continúa agitando durante una hora más a 50°C, se filtra y se concentra la solución. Al enfriar se separa entonces por cristalización el nitrato, que es extraído por ebullición varias veces con metanol.

5

Rendimiento 230 g.; punto de fusión 242-244°C  
 $[\alpha]_D^{20}$  (al 2% en H<sub>2</sub>O) : - 14,8°.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 21 de Febrero de 1975, bajo el Nº A 1355/75, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

15

- REIVINDICACIONES -

20

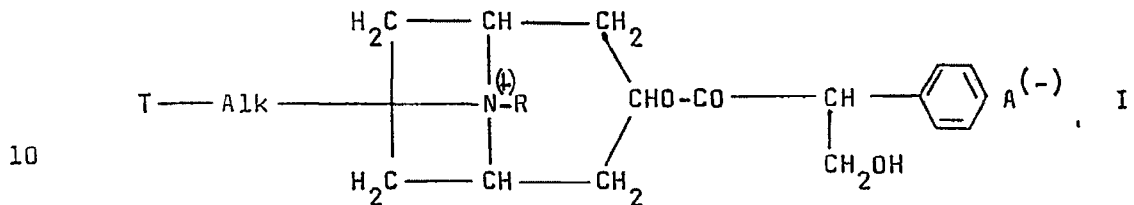
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los

25

que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados cuaternarios de xantinilalcohol-nortropina de la fórmula general I

5



15 en donde T representa un radical teofilinilo-(7) o un radical teobrominilo-(1); Alk significa un grupo alcohileno recto o ramificado de 2 a 10 átomos de carbono, que también puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; R es un grupo alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono y A<sup>(-)</sup> es un equivalente de un anión de un ácido monovalente o polivalente fisiológicamente compatible, caracterizado porque se hace

20 reaccionar un compuesto de la fórmula

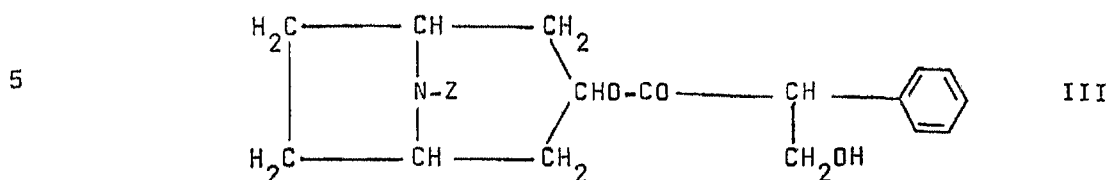
25

Z' - Y

II

14.2.76

con un compuesto de la fórmula



10 en donde Z' es el grupo T-Alk y Z es el grupo R, o Z' es el grupo R y Z es el grupo T-Alk e Y es un átomo de halógeno, un radical de ácido arilsulfónico ArSO<sub>2</sub>O- o el radical RO<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, y en los compuestos obtenidos se transforma eventualmente el anión A<sup>(-)</sup>, por reacción con un ácido, que se

15 deriva de otro anión o de la sal de uno de dichos ácidos, en otro anión.

20 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I en donde T es el radical teofilinilo-(7), Alk es un grupo alcohileno con 3 átomos de carbono, R es un radical metilo, y A significa el anión del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, o del ácido nítrico o del ácido para-toluensulfónico.

25 3<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de derivados cuaternarios de xantinil-alcohol-nortropina.

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

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

5

Madrid,

20 FEB. 1976

P.A.

Fernando de Elzoburu

Por Poder

10

15

20

25

14.2.76

EAS.-