

26 MAYO 1978

ES

11	NUMERO	10	A1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION		

464403
23-11-77



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

Concedida al Registro de acuerdo con los datos que constan en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	52071/76		14-12-76		Gran Bretaña

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

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TEOFILINA"

71	SOLICITANTE (ES)	(PAT/Dr. Str-EL 6201 H)
	DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHELDEANSTALT VORMALS ROESSLER	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Axel Kleemann, Dr. Karl Heinz Klingler, Dr. Ansgar von Schlichtegroll y Dr. Fritz Stroman.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE	(P.- 67.297)
	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

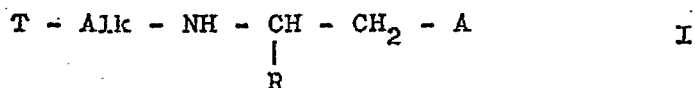
lfg

**POOR
QUALITY**

1

En la memoria de patente alemana 1 221 641 se describe la preparación de derivados de teofilina de la fórmula general I

5



10

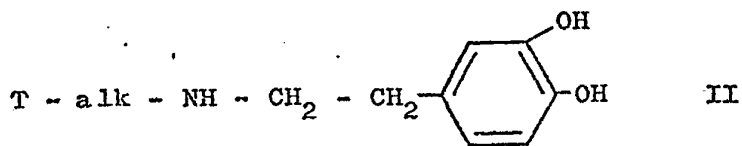
En la fórmula I, T significa un radical de teofilina, Alk significa una cadena alcoholénica recta o ramificada con 2 - 6 átomos de carbono, R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, y A significa un radical fenilo que está sustituido una, dos o tres veces con grupos hidroxilo, metoxi, alcoholo, aralcoholo o alcoxilalcoholo con 1 - 3 átomos de carbono en el radical alcoholo, o con átomos de cloro o bromo, o una vez con un grupo metilendioxi en posición 3,4.

15

Para estos compuestos se indica una actividad broncoespasmolítica así como un efecto sobre la circulación cardíaca.

20

Objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de derivados de teofilina, sustituidos con radicales básicos, de la fórmula general II



25

en la que T significa el radical teofilinilo-(7) y alk significa una cadena alcoholénica recta o ramificada con 2 - 4 átomos de carbono, y de sus sales, que está caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

30

ral

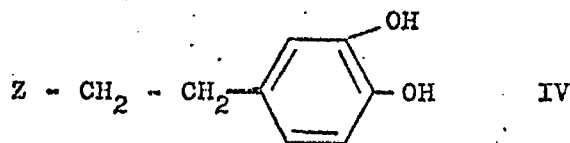
1

T - alk - X

III

en la que T tiene el significado del radical teofilinilo-(7) y alk los significados mencionados, con un compuesto de la fórmula general

5



10

cuyos grupos hidroxilo pueden estar también protegidos, siendo en cada caso X y Z diferentes y significando un átomo de halógeno o un grupo amino eventualmente protegido, y eventualmente los grupos protectores existentes en los compuestos obtenidos se separan por saponificación y/o hidrogenación.

15

Se ha mostrado que los compuestos de la fórmula II actúan sorprendentemente como activadores de la circulación sanguínea, y que en especial aumentan fuertemente y de modo muy prolongado la circulación sanguínea por los riñones. Por el contrario, la circulación sanguínea por los riñones no resulta prácticamente afectada por los compuestos de la fórmula general I conocidos hasta ahora.

20

25

Los compuestos de la fórmula general II pueden eventualmente presentarse también en formas estereoisómeras u ópticamente activas, y en mezclas de ellas, en especial como racematos. Las mezclas de diastereoisómeros pueden desdoblarse de modo conocido, por ejemplo por cristalización fraccionada. Los compuestos ópticamente activos pueden ser obtenidos según los métodos habituales, por ejemplo por recristalización de sales de las bases racémicas de la fórmula II con ácidos ópticamente activos, o eventualmente por empleo de productos de partida ópticamente activos en la síntesis.

30

16117

1. En la fórmula II, alk significa en especial el grupo $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ (la posición 1 de alk designa el átomo de carbono que está unido al radical de teofilina).
- 5 Según las condiciones del procedimiento y las sustancias de partida, las sustancias finales de la fórmula II se obtienen en forma libre o en forma de sus sales. Las sales de las sustancias finales pueden ser transformadas de nuevo en las bases de modo conocido de por sí, por ejemplo
- 10 con álcalis o con intercambiadores de iones. A partir de las bases se pueden obtener sales por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, en especial con los que son adecuados para la formación de sales terapéuticamente utilizables. Como tales ácidos se mencionarán por ejemplo: hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, ácidos mono-, di- o tri-carboxílicos orgánicos de
- 15 las series alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, así como ácidos sulfónicos. Ejemplos de ellos son: los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico,
- 20 láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, fumarico, hidroximaleico o pirúvico; los ácidos fenilacético, benzoico, para-amino-benzoico, antranílico, para-hidroxibenzoico, salicílico o para-amino-salicílico, los ácidos embónico, metansulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico, etilensulfónico; los ácidos halogenobencenosulfónicos,
- 25 toluenosulfónicos, naftalenosulfónicos o sulfanílico, o también 8-cloro-teofilina.

En el procedimiento según la invención, los grupos amino que entran en la reacción, así como ambos grupos hidroxifenólicos pueden contener grupos protectores conoci-

1 dos y habituales. Se trata en este caso de radicales que
son fácilmente separables por hidrólisis o hidrogenólisis,
y que con frecuencia son separados ya durante la reacción.
En el caso de que tales grupos protectores no sean separa-
5 dos en la reacción del procedimiento, después de la reacción
se realiza una separación. Con frecuencia los compuestos de
partida contienen ya tales grupos protectores, a causa de
su preparación.

10 En el caso de estos grupos protectores se trata,
por ejemplo, de grupos acilo fácilmente separables por sol-
vólisis, o de grupos separables por hidrogenación. Los gru-
pos protectores separables por solvólisis se separan, por
ejemplo, por saponificación con ácidos diluidos o mediante
15 sustancias básicas (carbonato potásico, carbonato sódico,
soluciones acuosas de álcalis, soluciones alcohólicas de ál-
calis; NH_3) a temperaturas entre 10 y 150°C, en especial
20 20 - 100°C. Los grupos separables por hidrogenólisis, ta-
les como radicales α -arilalcoholo (radical bencilo) o ra-
dicales hidroxicarbonilo (radical carbobenzoxi) se separan
convenientemente por hidrogenación catalítica en presencia
de catalizadores de hidrogenación habituales, en especial
catalizadores de paladio, óxido de platino o también níquel
Raney, en un disolvente o medio de suspensión, eventualmen-
te a presión elevada, a temperaturas entre 20 - 100°C, en
25 especial 40 - 80°C. Como disolventes o medios de suspensión
entran en consideración, por ejemplo: agua, alcoholes ali-
fáticos inferiores, éteres cíclicos, tales como dioxano o
tetrahidrofurano, éteres alifáticos, dimetilformamida, etcé-
tera, así como mezclas de estos medios.

30 Como grupos protectores, que son separables por

1 hidrogenólisis, entran en consideración por ejemplo: radical
cal bencilo, radical α -feniletilo, radicales bencilo sus-
tituidos en el núcleo bencénico (radicales para-bromo- o
para-nitro-bencilo), radical carbobenzoxi, radical carbo-
5 benzotio, radical ter-butilhidroxicarbonilo. Ejemplos de
radicales separables por hidrólisis son: radicales acilo
alifáticos inferiores, tales como grupos alcanóilo con 2 -
4 átomos de carbono, o el radical trifluoroacetilo, radical
ftalilo, radical tritilo, radical para-toluóilo, y simila-
10 res, así como el radical formilo, el radical ter-butilcar-
boxi y similares.

Además, entran en consideración como grupos pro-
tectores para los grupos hidroxifenólicos, también grupos
alcoxi inferiores (1 - 6 átomos de carbono), tales como me-
15 toxi o etoxi, así como el grupo metilendioxi. La separación
de estos grupos éter se realiza por hidrólisis en presen-
cia de ácidos fuertes.

En especial entran en consideración los grupos pro-
tectores habituales en la síntesis de péptidos y los proce-
20 dimientos de separación allí habituales. Entre otros se remi-
te también para ello al libro de Jesse P. Greenstein y Mil-
ton Winitz "Chemistry of Amino Acids", Nueva York 1961, John
Wiley and Sons, Inc., volumen 2, por ejemplo páginas 883
y siguientes. También entran en consideración los grupos
25 carbalcoxi (por ejemplo los de bajo peso molecular).

El procedimiento puede ser llevado a cabo sin di-
solvente adicional o en un disolvente o medio de dispersión
adecuado. Como disolvente o medio de dispersión entran en
consideración, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales
20 como por ejemplo benceno, tolueno, xileno; cetonas, tales

1 como por ejemplo acetona, metiletilcetona; hidrocarburos
halogenados, tales como por ejemplo cloroformo, tetracloru-
ro de carbono, clorobenceno, cloruro de metileno; éteres,
tales como por ejemplo tetrahidrofurano y dioxano; sulfóxi-
5 dos, tales como por ejemplo dimetilsulfóxido; amidas tercia-
rias de ácidos, tales como por ejemplo dimetilformamida y
N-metilpirrolidona; alcoholes, tales como por ejemplo meta-
nol, etanol, isopropanol, alcohol amílico, butanol tercia-
rio, etcétera. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, a
10 temperaturas de 20 - 200°C, de preferencia 50 - 180°C. Si
se emplea un disolvente o un medio de dispersión, se tra-
baja con frecuencia a la temperatura de reflujo de este me-
dio. Con frecuencia la reacción transcurre ya incluso a la
temperatura normal, o a una temperatura entre 20 - 50°C.

15 Puede ser conveniente emplear en exceso el compues-
to de partida de la fórmula general III, y/o añadir el com-
ponente de la reacción de la fórmula general IV, en forma
disuelta o suspendida, al componente de la reacción de la
fórmula general III, disuelto o suspendido. La proporción
20 molar entre los compuestos de las fórmulas generales IV y
III puede ser desde 1 : 1 hasta 1 : 10, y eventualmente aún
mayor.

El procedimiento se lleva a cabo ventajosamente en
presencia de agentes fijadores de ácidos, tales como carbo-
25 natos de metales alcalinos, carbonato potásico, carbonato
sódico, hidróxidos de metales alcalinos o bases terciarias.
Eventualmente, también se puede emplear el componente ami-
nico en exceso.

Por lo general es favorable que los dos grupos hi-
droxi fenólicos de la fórmula IV, y también el grupo amino

1 de un participante en la reacción de la fórmula III ó IV,
están protegidos por grupos protectores como los que se han
indicado anteriormente. En el caso de que estos grupos pro-
tectores no sean separados ya durante la reacción, pueden
5 ser eliminados al término de la reacción, del modo ya in-
dicado.

Productos de partida de la fórmula IV, en la que Z
es un átomo de halógeno, pueden ser preparados, por ejemplo,
por reacción de compuestos IV, en que Z es un grupo hidro-
10 xi, con el correspondiente halogenuro de hidrógeno, según
Liebig's Annalen der Chemie 563, páginas 86 - 93 (1949).

Sustancias de partida de la fórmula IV, en que Z
es el grupo amino, pueden ser obtenidas, por ejemplo, a
partir de correspondientes derivados ω -nitro-3,4-dihidro-
15 xi-estirénicos por reducción con LiAlH_4 . La introducción
de grupos protectores en los grupos hidroxifenólicos y en
el grupo amino, puede realizarse del modo que se indica
en Journal of Medicinal Chemistry, tomo 16 (1973), páginas
630 - 633. Evidentemente los grupos hidroxifenólicos pueden
20 ser protegidos del modo indicado ya en el ω -nitro-3,4-di-
hidroxifenol así como en el ω -halógeno-3,4-dihidroxifenol
-etilbenceno.

Ejemplo 1

7- { 2- [2- (3,4-dihidroxifenil)-etilamino] -etil } -teofilina

25 Una mezcla de 14,0 g de 3,4-dibenciloxi-fenetilamina,
10,0 g de 7-(2-bromoetil)-teofilina, 4,92 g de carbonato
potásico y 20 ml de xileno se hierven a reflujo y con
agitación durante 7 horas. A continuación se añaden 70 ml
de agua, y se agita hasta la disolución de las sales inor-
30 gánicas. La fase en xileno se separa y se concentra por eva-

1 poración en vacío. El residuo se disuelve en acetona, se
 precipita con ácido clorhídrico alcohólico, y el producto
 intermedio 3,4-dibencilado así obtenido (eventualmente des-
 5 pués de recristalización en metanol) se hidrogena en una
 mezcla de 600 ml de etanol y 200 ml de metanol, en presencia
 de 1 g de paladio-carbón (al 5 por ciento), a 60°C. Después
 de terminada la absorción de hidrógeno se filtra, se con-
 centra por evaporación bajo nitrógeno y se purifica por ex-
 tracción mediante ebullición con etanol. Se obtienen 7,3 g
 10 del compuesto antes citado, como clorhidrato.

Punto de fusión del clorhidrato 239°C.

En lugar de 14,0 g de 3,4-dibenciloxi-fenetilami-
 na, se pueden emplear también para la reacción, por ejemplo,
 7,6 g de 3,4-dimetoxi-fenetilamina. En el producto interme-
 15 dio 7- $\left\{2-\left[2-(3,4\text{-dimetiloxifenil})\text{-etilamino}\right]\text{-etil}\right\}$ -teofili-
 na obtenido con ello se separan los dos grupos protectores
 metoxi como sigue: 1,4 g del producto intermedio se hierven
 a reflujo durante 5 horas en 38 ml de ácido acético y 15 ml
 de ácido bromhídrico al 48 por ciento. Se destila en vacío
 20 y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtienen 0,9 g
 del bromhidrato del compuesto citado en el ejemplo 1.

Punto de fusión del bromhidrato 246°C.

Ejemplo 2

7- $\left\{3-\left[2-(3,4\text{-dihidroxifenil})\text{-etilamino}\right]\text{-propil}\right\}$ -teofilina
 25 Una mezcla de 7,3 g de N-bencil-2-(3,4-dibenciloxi-
 -fenil)-etilamina, 5,6 g de 7-(3-yodopropil)-teofilina, 2,25
 g de carbonato potásico, 20 ml de tolueno y 0,5 ml de agua
 se hierven a reflujo y con agitación durante 10 horas. Se
 diluye con 80 ml de tolueno y se extrae por agitación con
 30 ml de agua. La fase toluénica, secada con carbonato po-

1 tásico, se concentra por evaporación en vacío, y el residuo
 se disuelve en acetona. Por acidificación con ácido clorhí-
 drico alcohólico precipita el clorhidrato de N-bencil-7- $\left\{ 3- \right.$
 5 $\left. -\sqrt{2}-(3,4\text{-dibenciloxi-fenil})\text{-etilamino}\right\}$ -propil}-teofilina
 (9,2 g). Esta etapa intermedia se puede recrystalizar en
 isopropanol al 90 por ciento, o se puede hidrogenar direc-
 tamente en 440 ml de etanol al 90 por ciento, en presencia
 de 2,4 g de paladio-carbón (al 10 por ciento), a 60°C. Des-
 pués de filtración, la mezcla de reacción se concentra por
 10 evaporación en vacío y el residuo se recrystaliza en meta-
 nol.

Rendimiento 4,5 g; punto de fusión del clorhidrato 273°C.

Ejemplo 3

7- $\left\{ 3-\sqrt{2}-(3,4\text{-dihidroxifenil})\text{-etilamino}\right\}$ -butil}-teofilina

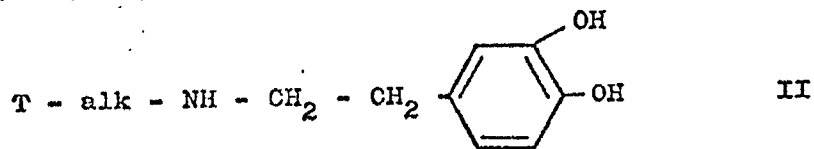
15 La preparación se realiza de modo análogo al del
 ejemplo 1, por reacción de 33,4 g de 3,4-dibenciloxi-fene-
 tilamina o de 42,5 g de N-bencil-2-(3,4-dibenciloxi-fenil)-
 etilamina con 24,0 g de 7-(3-bromobutil)-teofilina, en pre-
 20 sencia de 10,6 g de carbonato potásico, en solución tolué-
 nica, e hidrogenación subsiguiente de la etapa intermedia
 dibencilada o tribencilada respectivamente, con 1,5 g (ó 2
 g) de paladio-carbón (al 5 por ciento) en 200 ml de etanol
 al 90 por ciento, a 60°C. Para la purificación se extrae por
 ebullición con etanol absoluto.

25 Rendimiento: 15,2 g; punto de fusión del clorhidrato 258 -
 260°C.

REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

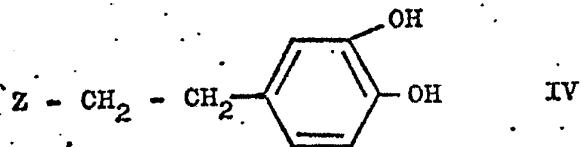
1.ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de teofilina de la fórmula general

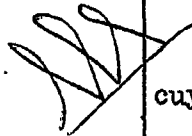


en la que T significa el radical teofilinilo-(7), y alk significa una cadena alcoholénica recta o ramificada con 2 - 4 átomos de carbono, y de sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que T significa el radical teofilinilo-(7) y alk tiene los significados indicados, con un compuesto de la fórmula general



 cuyos grupos hidroxilo pueden estar también protegidos, siendo X y Z diferentes en cada caso y significando un átomo de

1

halógeno o un grupo amino eventualmente protegido, y eventualmente los grupos protectores existentes en los compuestos obtenidos se separan por saponificación y/o hidrogenación.

5

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los derivados de teofilina obtenidos se transforman en las sales.

3ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de teofilina.

10

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

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

Madrid, 23. NOV. 1977
P.A.

15

Fernando de Eltaburu
Por Poder.

20

25

30
16117

VAL