

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

28 JUL. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

ES	11	NUMERO	A1
	21	466.032	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		16-1-1978	

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 27 01 629.1	17-1-1977		R.F.A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			Co4D		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ALCOHILTEOFILINA, SUSTITUIDOS CON RADICALES BASICOS"

71	SOLICITANTE (S)
	DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER (PAT/Dr.Stm-El 7104 PH)

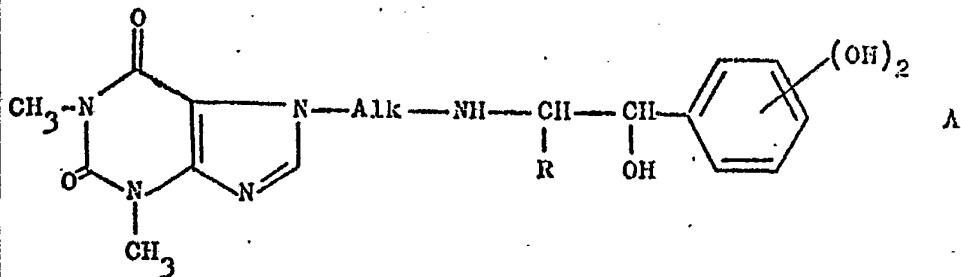
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), R.F.A.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Karl-Heinz Klingler y Erich Bickel

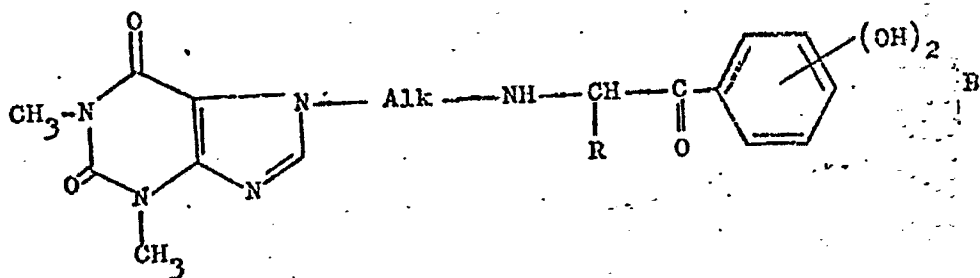
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.766)

La memoria de patente alemana 1.545.725 así como la DT-OS 2.136.643 se refieren, entre otras cosas, a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general



10 en la que Alk significa una cadena de alcoholeno, lineal o ramificada, con 3 y más átomos de carbono, y R significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, mediante hidrogenación catalítica de cetonas de la fórmula general



20 pudiendo estar protegidos por un grupo bencilo los grupos hidroxí fenólicos y/o el átomo de nitrógeno secundario básico.

25 La hidrogenación se realiza en agua, metanol, etanol o mezclas de agua y alcohol.

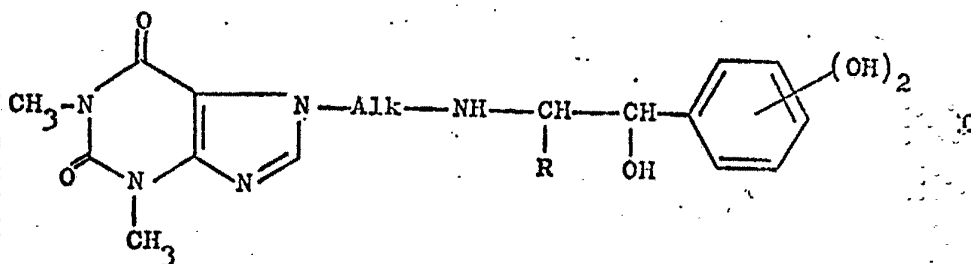
30 Un gran inconveniente en la hidrogenación de tales compuestos consiste, no obstante, en que debe trabajarse en gran dilución, ya que las cetonas de partida son solubles de forma manifiestamente difícil. Si se emplea por

ejemplo una cetona de partida de la fórmula B, en la que el átomo de nitrógeno básico secundario contiene un grupo bencilo como grupo protector, en la hidrogenación se separa primeramente este grupo bencilo, de manera que la cetona resultante, casi insoluble, se precipita muy frecuentemente en el recipiente de reacción incluso a temperaturas elevadas y con diluciones elevadas, y la superficie del catalizador se inactiva en este caso de manera tal que, a continuación, el grupo ceto, ya difícilmente hidrogenable en sí, es reducido sólo de forma extraordinariamente lenta e incompleta. Los inconvenientes expuestos se hacen apreciables especialmente a escala técnica y de producción.

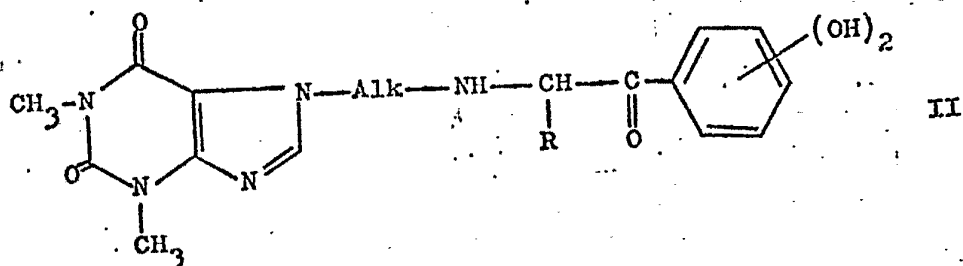
Tal como se deduce de la memoria de patente alemana 1 545 725, en las hidrogenaciones de cetonas de la fórmula B (ejemplos 1, 2, 6 y 7) se necesitan cantidades de disolventes de 25 a 72 veces mayores en forma de mezclas. Incluso en caso de emplearse la dimetilformamida utilizada excepcionalmente para hidrogenaciones catalíticas de sustancias difícilmente solubles, por ejemplo el producto previo del ejemplo 2 debe disolverse en una cantidad quince veces mayor de este disolvente. A las temperaturas de 60 a 70°C, óptimas para esta reacción, la cetona B desbencilada se precipita no obstante también en estas condiciones, con lo cual la hidrogenación adicional, especialmente en el caso de grandes cargas, se dificulta extraordinariamente con los tiempos de hidrogenación, requeridos en este caso, de aproximadamente 48 horas, resultan productos secundarios coloreados y el producto final formado, que todavía contiene mucha cetona,

debe ser hidrogenado posteriormente para obtener una pureza requerida para la utilización farmacéutica y debe ser recristalizado con muchas pérdidas. Una producción a escala industrial es de esta manera muy costosa y antieconómica.

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de alcoholteofilina, sustituidos con radicales básicos, de la fórmula general

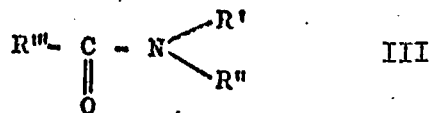


15 en la que Alk significa una cadena de alcoholeno, lineal o ramificada, con 2 a 4 átomos de carbono y R significa hidrógeno o un grupo metilo, mediante hidrogenación catalítica de compuestos de la fórmula general



25 en la que Alk y R tienen los significados indicados arriba, y en que los grupos hidroxifenólicos y/o el átomo de nitrógeno básico secundario puede contener grupos protectores, y se caracteriza por el hecho de que la hidrogenación se efectúa en un disolvente de la fórmula general

30



5 en la que R<sup>I</sup>, R<sup>II</sup> y R<sup>III</sup> son iguales o diferentes y significan radicales alcohilo con 1 a 2 átomos de carbono y R<sup>I</sup>, juntamente con R<sup>III</sup>, puede formar también un puente de alcoholeno con 3 ó 4 átomos de carbono.

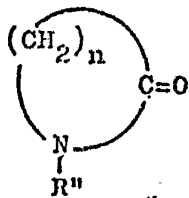
10 Si los productos de reacción contienen todavía grupos protectores, éstos pueden separarse de manera usual para esto.

En las fórmulas I y II, Alk significa especialmente los grupos siguientes: -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH.

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 
 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{array}$

15 En este caso es sorprendente que no aparecen las dificultades expuestas al principio, si la hidrogenación se realiza en un disolvente de la fórmula general III. Si R<sup>I</sup> y R<sup>III</sup> de la fórmula III forman juntamente un puente de alcoholeno con 3 ó 4 átomos de carbono, la fórmula general para este caso es:

20



IIIa

25  $n = 3 \text{ ó } 4, \text{ R}^{\text{II}} = \text{CH}_3 \text{ ó } \text{C}_2\text{H}_5$

Los disolventes preferidos de las estructuras descritas son dimetilacetamida y N-metil-pirrolidona. También pueden emplearse mezclas de estos disolventes, usua-

30

les en el comercio, con agua, no debiendo estar la proporción de agua por encima de 50 %. Por ejemplo, es posible una proporción de agua de hasta 30 %. La proporción de agua oscila preferentemente entre 0 y 10 %.

5                   Según el procedimiento conforme a la invención, las cetonas de la fórmula general II son disueltas en la cantidad de 5 a 15 veces mayor de un disolvente caracterizado por la fórmula III y después de la adición del catalizador de hidrogenación, se hidrogenan a temperaturas comprendidas entre 20 y 100°C. La reacción puede realizarse a presión (por ejemplo de hasta 50 bares, preferentemente 2 a 10 bares) o sin presión. Si tuviera lugar el caso posible hasta ahora en cualquier hidrogenación por la presencia de trazas de veneno de catalizador, de que la absorción de hidrógeno disminuye intensamente, se puede filtrar e hidrogenar hasta el final después de la adición de catalizador de nueva aportación. En el caso del procedimiento antiguo esto no es posible, dado que la cetona de partida, que precipita al decelerarse la reacción, ya no se puede separar del catalizador de manera sencilla. Para el tratamiento basta concentrar en vacío la solución de hidrogenación filtrada y purificar el residuo según métodos usuales, tales como recristalización, reprecipitación o extracción por ebullición con un disolvente, preferentemente con alcohol. La recuperación del disolvente al concentrar la solución de reacción es fácilmente posible, ya que el tolueno, resultante durante la hidrogenación de cetonas de partida que contienen grupos protectores bencilo, se puede separar fácilmente (elevada diferencia de puntos de ebullición entre el tolueno y los

5

10

15

20

25

30

disolventes utilizados aquí).

La reducción correspondiente al procedimiento según la invención se efectúa por medio de hidrógeno catalíticamente activado, empleando catalizadores metálicos usuales, que entran en consideración para la reducción de un grupo oxo para formar el grupo hidroxilo. Los catalizadores pueden pasar a utilizarse con y sin soporte. Especialmente son adecuados catalizadores de metales nobles, tales como paladio (por ejemplo paladio-carbón, paladio sobre sulfato de bario), platino, dióxido de platino.

Grupos protectores presentes, separables por hidrogenólisis, se separan generalmente durante la reducción, si ésta se efectúa por medio de hidrógeno en presencia de catalizadores de paladio. Caso de que grupos protectores presentes no se separan durante la reacción, éstos pueden eliminarse, por ejemplo después de terminarse la reducción del grupo oxo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de catalizadores de paladio o mediante hidrólisis usual.

En el caso del procedimiento según la invención es conveniente con frecuencia proteger los grupos hidroxilo fenólicos así como el grupo amino secundario por medio de grupos protectores conocidos en sí. Con frecuencia tales grupos protectores son ya necesarios para la preparación de los compuestos de partida. Estos grupos protectores son fácilmente separables de los productos finales. Se trata de grupos acilo fácilmente separables por solvólisis o de grupos separables por hidrogenación, tales como por ejemplo el radical bencilo. Los grupos protectores separables por solvólisis se separan por ejem-

plo mediante saponificación con ácidos diluidos a temperatura ambiente o también mediante breve ebullición. Sin embargo según el tipo del grupo protector se efectúa ya también la separación durante la reacción del procedimiento. Lo último ocurre por ejemplo, si el grupo amino secundario, así como eventualmente también los grupos hidroxifenólicos, están protegidos por un grupo bencilo o por el radical carbobenzoxi y se emplean catalizadores de paladio. Si el grupo protector no se separa durante la reacción, se necesita un sencillo tratamiento posterior del producto de reacción, efectuándose entonces la separación del (de los) grupo(s) protector(es), por ejemplo en condiciones como las que están indicadas arriba.

Como grupos protectores para el grupo amino secundario entran en consideración por ejemplo: radicales  $\alpha$ -arilalcoholo, tales como el grupo bencilo, grupo  $\alpha$ -feniletilo, radical tritilo, grupos bencilo sustituidos en el núcleo de benceno, tales como por ejemplo el grupo para-bromobencilo o para-nitrobencilo; radicales hidroxicarbonylo, tales como el grupo carbobenzoxi, el grupo carbonylo, radical ter-butilhidroxycarbonilo; el grupo trifluoroacetilo, el radical ftalilo, el grupo ter-butilcarboxi, el radical para-toluenosulfonilo y similares. Para los grupos hidroxifenólicos entran fundamentalmente en consideración los mismos radicales; adicionalmente son adecuados aquí por ejemplo también grupos acilo simples, tales como por ejemplo radicales alcanóilo inferiores, tales como el grupo acetilo, el grupo formilo, grupos carboxi inferiores.

Resumiendo, pueden exponerse así las venta-

Las esenciales del nuevo procedimiento frente al procedimiento conocido:

1. Productos intermedios insolubles no precipitan durante la reacción.
- 5 2. Rendimientos más elevados por ejemplo 94,5% en lugar de 66,5% según el ejemplo 2 de la memoria de patente alemana 1.545 725.
3. Tiempo de hidrogenación más corto.
4. Concentración más elevada. Por consiguiente son posibles cargas notablemente mayores en el mismo recipiente de reacción, por lo que se ahorran disolventes y costes de fabricación.
- 10 5. No existe ninguna dificultad al aumentar la carga.
- 15 6. El tratamiento es más sencillo que hasta ahora.
7. Se consigue una pureza más elevada de los productos finales.
8. La recuperación del disolvente es más sencilla.
- 20

Ejemplo 1

500 g de clorhidrato de 7-{3-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-oxo-etil-bencilamino]-propil}-teofilina se disuelven en 5 litros de dimetil-acetamida. Se añaden 25 g de un catalizador de paladio al 10% carbón, se calientan a 70°C y se hidrogenan con agitación a esta temperatura y a 2 bares de presión, hasta que la velocidad de hidrogenación se decelera apreciablemente (aproximadamente 2 horas). A continuación se filtra y después de adición de 25 g adicionales del catalizador de paladio se hidrogena

hasta el final a 6 bares (2 a 3 horas). Se filtra, se separa la mayor parte del disolvente por destilación en el vacío de trompa de agua, y se mezcla con 8 litros de etanol. La solución se enfría durante 12 horas con agua corriente y la sustancia precipitada se filtra con succión. Luego se hierve durante 1 hora, con agitación y haciendo pasar nitrógeno, con 2 litros de metanol, se deja enfriar a 25°C y se filtra con succión. Después del secado en vacío a 55°C se obtienen 391 g (=94,5 % de la teoría) de clorhidrato puro de 7-{3-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-propil}-teofilina.

Punto de fusión 263 a 265°C.

### Ejemplo 2

50 g del producto de partida empleado en el ejemplo 1 se disuelven en 0,4 litros de N-metil-pirrolidona-(2) y después de la adición de 5 g de un catalizador de paladio-carbón se hidrogenan sin sobrepresión a 75°C. Después de terminada la absorción de hidrógeno, se filtra, se separa el disolvente por destilación a aproximadamente 5 Torr en el baño María y se hierve el residuo durante una hora con agitación con etanol al 90 %. Después de reposar durante 20 horas a 20°C se filtra con succión, se lava con etanol y se seca. Rendimiento: 31 g (=75% de la teoría) del producto obtenido según ejemplo 1.

Punto de fusión 262 a 264°C.

### Ejemplo 3

850 g de clorhidrato de 7-{2-[2-(3,4-dibenciloxifenil)-2-oxo-etil-bencilamino]-etil}-teofilina se hidrogenan en 10 litros de dimetil-acetamida con adición de 60 g de un catalizador de paladio al 5 % -carbón a 5 bares de

presión de hidrógeno y 50°C. Se separa el disolvente por destilación en vacío y se hierve el residuo, con agitación y haciendo pasar nitrógeno durante 1 hora, con 8 litros de etanol absoluto. Después de reposar durante 15 horas a temperatura ambiente, se filtra con succión y se hierve nuevamente tal como arriba con 5 litros de etanol. La sustancia filtrada con succión y secada es analíticamente pura. Se obtienen 460 g. (= 89,2 % de la teoría) de clorhidrato de 7-{2-[2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-etil}-teofilina.

Punto de descomposición: 186 a 188°C.

La sustancia de partida se obtiene como sigue:

Una solución de 643 g de 3,4-dibenciloxi-(1)-bromoacetofenona y 980 g de 7-(2-bencilaminoetil)-teofilina en 10 litros de tolueno se hierven a reflujo con agitación durante 4 horas. Se deja enfriar a 60°C, se filtra con succión el bromhidrato formado, se lava posteriormente con 0,5 litros de tolueno y se deja reposar durante 15 horas en el frigorífico. La base cristalizada se filtra con succión, se suspende en metanol y se transforma en el clorhidrato mediante mezcla con agitación con 230 ml de ácido clorhídrico metanólico. Después de 10 horas se filtra con succión, se lava con metanol frío y se seca a 60°C. Se obtienen 834 g (= 78,4% de la teoría) de clorhidrato de 7-{2-[2-(3,4-dibenciloxifenil)-2-oxo-etil-bencilamino]-etil}-teofilina de punto de fusión de 170 a 174°C.

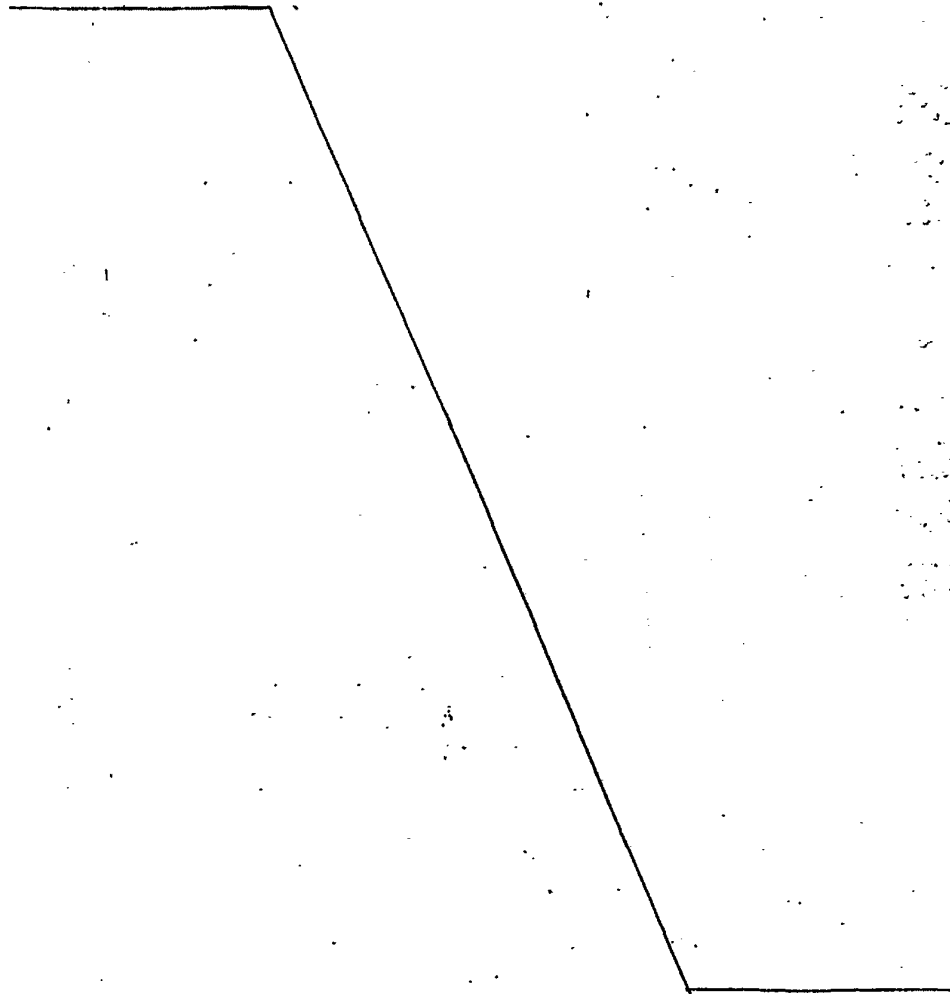
#### Ejemplo 4

12 g de clorhidrato de 7-{3-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-oxo-etilamino]-etil}-teofilina se hidro-

genan en 200 ml de dietilacetamida con adición de 0,8 g de paladio (al 5 %) -carbón a 60 hasta 70°C. Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno se filtra, se concentra por evaporación en vacío, y el residuo se hierve durante 1 hora con etanol al 90%. Al día siguiente se filtra con succión, se lava con etanol y se seca. Se obtienen 10,1 g (85 %) de clorhidrato de 7-{3-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-teofilina.

Punto de fusión 262 a 265°C.

10

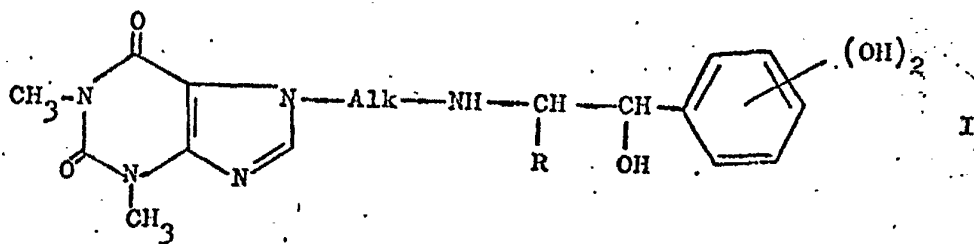


17018

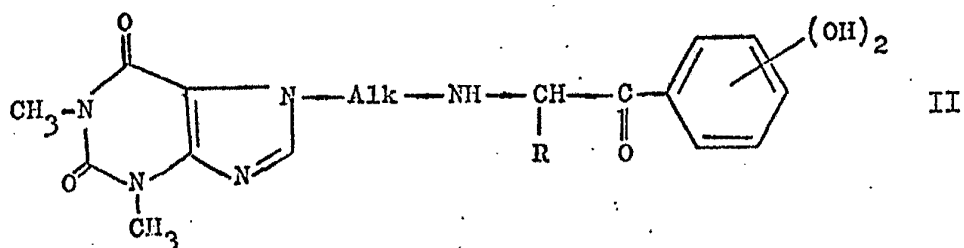
## - REIVINDICACIONES -

5 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:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de alcohilteofilina, sustituidos con radicales básicos, de la fórmula general



20 en la que Alk significa una cadena de alcoholeno, lineal o ramificada, con 2 a 4 átomos de carbono, y R significa hidrógeno o un grupo metilo mediante hidrogenación catalítica de compuestos de la fórmula general



30 en la que Alk y R tienen los significados indicados arriba, y pudiendo contener grupos protectores los grupos hidroxil fenólicos y/o el átomo de nitrógeno básico secundario,

que se caracteriza por el hecho de que la hidrogenación se efectúa en un disolvente de la fórmula general



en la que R', R'' y R''' son iguales o diferentes y significan radicales alcohilo con 1 a 2 átomos de carbono y pudiendo formar R' juntamente con R''' también un puente de alcoholeno con 3 ó 4 átomos de carbono, y separándose grupos protectores eventualmente presentes.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza por el hecho de que el átomo de nitrógeno básico secundario y/o los dos grupos hidroxifenólicos contienen el grupo bencilo como grupo protector.

3ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ALCOHILTIOFILINA, SUSTITUIDOS CON RADICALES BASICOS.

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

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

Madrid, 24.ENE.1978

P.A.

Alberio de Elaburu  
Por Poder

17018

fb.