

alkylaminoalkylenaminen, wie β -Diäthylamino-äthylamin, γ -Diäthylamino-propylamin, β -Piperidino-äthylamin, β -Morpholino-äthylamin, γ -Dimethylaminopropylamin u. ä.

Die Umsetzungen erfolgten in Mol-Verhältnissen, wobei sich die Hydrochloride der neuen Basen bildeten, die als solche direkt isoliert werden konnten, oder aber es konnten die freien Basen nach Lösen des Reaktionsgutes in Wasser durch Zusatz von Alkalihydroxyden aus den Lösungen gefällt werden. An Stelle von 7-Acetyl-8-chlortheophyllin ließ sich auch erfolgreich 7-Acetyl-8-brom-theophyllin verwenden.

Es ist bemerkenswert, daß sogar die freien Basen der neuen Derivate in Wasser gut löslich sind, die Mineralsäuren Salze sind in Wasser spielend leicht löslich. Mit Salzsäure bilden sich jedoch nur die Monohydrochloride, nicht die Dihydrochloride.

Die pharmakologische Prüfung der neuen Körper hat ergeben, daß diese zwar mehrfach weniger giftig sind als Theophyllin, Coffein und Theobromin, aber trotz der guten Wasserlöslichkeit erreichen sie in keiner Weise das pharmakologische Wirkungsbild von Theophyllin oder Coffein oder des Grundkörpers, des 7-Acetyltheophyllin. Aus der großen Zahl der von uns dargestellten und pharmakologisch geprüften Substanzen kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß Substitutionen in der 8-Stellung des Xanthinringes nur selten zu einer Wirkungsverbesserung führen, dagegen tritt aber eine solche viel öfter bei Substitutionen in der 7-Stellung des Xanthinringes ein⁴⁾⁵⁾.

Beschreibung der Versuche

7-Acetyl-8-N-[(β -Diäthylaminoäthyl)-theophyllino]-amin (I)

a) 27 g 7-Acetyl-8-chlortheophyllin wurden mit 11,6 g β -Diäthylaminoäthylamin in 100 ml Isopropanol 5 Stunden unter Rückfluß gekocht, so dann wurde im Vakuum alles eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen. Es löste sich alles auf, so dann wurde stark alkalisch gemacht, im Eisschrank einige Stunden stehen gelassen, wobei die freie Base von I, die zuerst ölig ausgefallen ist, in glitzernden Kristallen erstarrte. Durch Lösen in Toluol und Fällen mit Petroläther wurde umkristallisiert. Schmp.: 143–145°C. Ausbeute 25 g, sehr leicht löslich in Wasser

$C_{16}H_{26}N_6O_3$ (350,1) ber.: C 54,85; H 7,48; N 24,00;
gef.: C 54,71; H 7,39; N 24,13.

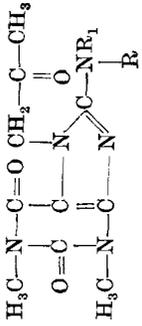
Hydrochlorid: Durch Lösen in Methanol, Verdünnen mit Äther und Zusatz alkoholischer Salzsäure farblose Nadeln. Schmp.: 288–290°C.

$C_{16}H_{26}N_6O_3 \cdot HCl$ (386,71) ber.: C 49,61; H 6,97; N 21,70; Cl 9,19;
gef.: C 49,73; H 6,74; N 21,41; Cl 9,13.

⁴⁾ Vgl. W. KONZ u. K. ZEFLE, DBP 1124041.

⁵⁾ Vgl. E. KOHLSTAEDT u. K.-H. KLINGLER, DBP 1100642 und DBP 1100641.

Tabelle 1. 7-Acetyl-8-N-(dialkylamino-alkyl)-theophyllin-amine



Nr.	R ₁	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Schmp.: °C
					ber. N	gef. N	
II	H	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	C ₁₇ H ₂₈ N ₆ O ₃	364,2	23,07	23,13	118—120 260—262
III	H	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂ Br	C ₁₈ H ₃₁ BrN ₆ O ₃	459,3	18,26	18,31	Methobromid 238—240
IV	H	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —N(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₂₄ N ₆ O ₃	336,1	25,00	25,14	125—127 240—242
V	H	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —N(CH ₃) ₂ Br	C ₁₆ H ₂₇ BrN ₆ O ₃	431,2	19,48	19,31	Methobromid 226—227
VI	CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	C ₁₇ H ₂₈ N ₆ O ₃	364,2	23,07	23,19	98—100 hygrosko- pisch
VII	CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —N(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₂₄ N ₆ O ₃	336,1	25,00	25,20	114—116 254—256
VIII	H	—CH ₂ —CH—N(CH ₂ —CH ₂) ₂ —CH ₂	C ₁₇ H ₂₆ N ₆ O ₃	362,2	23,20	23,28	158—160 —
IX	H	—CH ₂ —CH ₂ —N(CH ₂ —CH ₂) ₂ —O	C ₁₈ H ₂₉ N ₆ O ₄	364,2	23,07	23,15	198—200 266—268
X	H	—(CH ₂) ₃ —NH— 	C ₁₉ H ₃₀ N ₆ O ₃	390,2	21,54	21,51	120—122 325—327
XI	—	—N(CH ₂ —CH ₂) ₂ —N—CH ₃	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ O ₃	334,1	25,15	25,23	135—137 272—274

Methobromid: Durch Lösen der freien Base in Aceton und Zusatz der ber. Menge Methylbromid. Nach einiger Zeit farblose Nadeln, die aus Methanol umkristallisiert wurden. Schmp.: 297—299°C. Ausbeute 95%.

$C_{17}H_{29}BrN_6O_3$ (445,3) ber.: C 45,84; H 6,51; N 18,87;
gef.: C 45,76; H 6,46; N 18,71.

b) 27 g 7-Acetyl-8-chlortheophyllin wurden mit 11,6 g β -Diäthylaminoäthylamin vermischt und auf dem Wasserbade unter Rühren erwärmt. Bei 90°C setzte unter Erwärmung Reaktion ein. Die Masse schmolz, und die Temperatur stieg auf 110°C. Es wurde bei dieser Temperatur noch 20 bis 30 Minuten gehalten, sodann wurde erkalten gelassen. Die kristalline Masse wurde durch Lösen in wenig Isopropanol unter Zusatz von Äther gereinigt. Es kristallisierte das Hydrochlorid von I vom Schmp. 288—290°C. Ausbeute 90%.

c) 27 g 7-Acetyl-8-chlor-theophyllin wurden mit 11,6 g β -Diäthylamino-äthylamin in 80 ml Toluol zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten kristallisiert das Hydrochlorid von I bereits in schönen Kristallen aus. Durch Zusatz von Äther wurde die Kristallisation beschleunigt.

Analog wurde nach allen drei Arbeitsweisen unter Verwendung von verschiedenen Dialkylaminoalkylaminen die in Tab. 1 angegebenen neuen Körper dargestellt.

Sowohl die Basen (I—XI) wie deren mineralsauren Salze, sowie quartären Salze sind in Wasser spielend leicht löslich. Sie geben auch mit schwer löslichen organischen Säuren, wie z. B. Orotsäure, in Wasser leicht lösliche Salze, die praktisch neutral reagieren, sich also für verschiedene therapeutische Zwecke eignen.

Berlin-Zehlendorf, Jänickestraße 13 (Privatlabor).

Bei der Redaktion eingegangen am 9. Dezember 1963.