

28 SEP. 1965

317153

P.- 30.093

Dr. Klr/tk



317153

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir al expediente

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 6 de Septiembre de 1.965, con el nº. 317.153

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CHEMISCHE WERKE ALBERT, entidad alemana, establecida en Post-fach 9-100, Wiesbaden-Biebrich, República Federal Alemana, por:

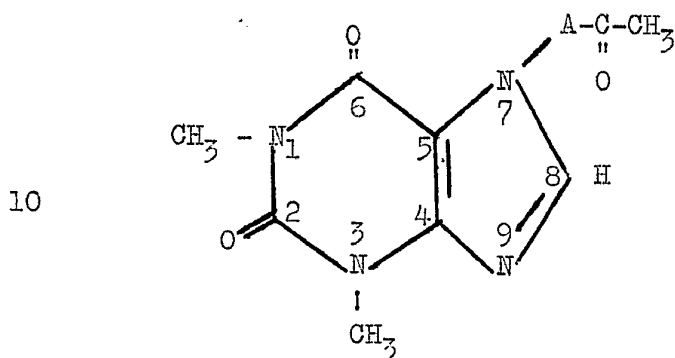
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE \angle (OMEGA-1)-OXOALQUIL-7-DIMETILXANTINAS"

Ya es conocido preparar la 7-acetonil-1,3-dimetilxantina y la 1-acetonil-3,7-dimetilxantina por reacción de la 1,3-dimetilxantina, respectivamente de la 3,7-dimetilxantina con una acetona halogenada en presencia de un hidróxido de álcali. Ya ha sido descripta también la 7-(3'-oxobutil)-1,3-dimetilxantina obtenida a partir de 1,3-dimetilxantina y de metil- β -dietilamino-etil acetona. En estos compuestos conocidos, el grupo carbonilo está ligado con la estructura de xantina por intermedio



de un átomo, respectivamente de dos átomos de carbono.

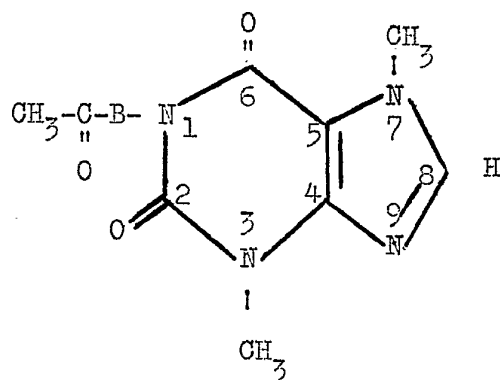
Frente a ello, constituye el objeto de esta invención un procedimiento para la preparación de 1- ω -1-oxoalquil-3,7-dimetilxantinas, respectivamente de 7- ω -1-oxoalquil-1,3-dimetilxantinas de las fórmulas



respectivamente

(I)

15



20

(II)

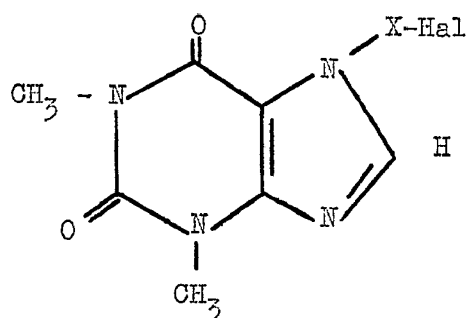
25 en las cuales significan A un grupo alquileo con 3 a 6, preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono y B un grupo alquileo con 2 a 5, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, y el grupo ceto está separado de la estructura de xantina por 2 a 5, preferiblemente 3 a 4 átomos de carbono. Los radicales A y B, en la mayoría de los casos no

30

317153



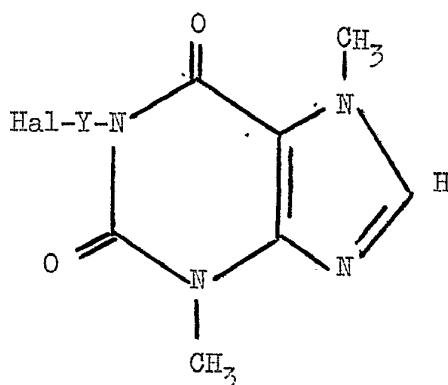
5



Respectivamente

(III)

10



15

(IV)

en las cuales significan X un grupo alquileo - preferi-
blemente de cadena recta - con 2 a 5 átomos de carbono e
Y un grupo alquileo - preferiblemente de cadena recta -
con 2 a 4 átomos de carbono y Hal tiene el significado
arriba indicado, se hacen reaccionar con ésteres acetoacé-
ticos de álcalis, preferiblemente de sodio, y el producto
de reacción se somete a un desdoblamiento de cetona. El
último método, por consiguiente, conduce a compuestos en
los cuales entre el grupo ceto y el átomo de nitrógeno
hay por lo menos 3 átomos de carbono.

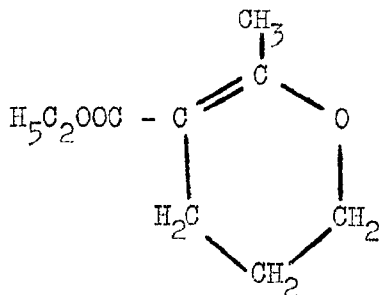
Las citadas reacciones son llevadas a cabo, por
lo general, a una temperatura de 50° a 150° C, preferible



mente de 60° a 120° C, eventualmente a una presión aumen
 tada o reducida, pero usualmente a la presión atmosféri-
 ca. Los componentes individuales pueden ser aplicados en
 cantidades estequiométricas o también - por razones eco-
 5 nómicas - en cantidades no estequiométricas. En el modo
 operativo 3), las sales de metales alcalinos pueden ser
 aplicadas como tales, pero ventajosamente se las produ-
 cen en la mezcla de reacción. En el modo operativo 1), ven-
 tajosamente se trabaja con álcalis fuertes en solución
 10 acuoso-orgánica. El desdoblamiento de cetona en el modo
 operativo 4) es llevado a cabo en forma en sí conocida.

Como disolventes apropiados entran en conside-
 ración compuestos miscibles con agua, por ejemplo meta-
 nol, etanol, propanol, isopropanol o los diversos butano-
 15 les, acetona, piridina, alcoholes polivalentes, tales co-
 mo etilenoglicol, además, éteres glicolmonometílico y gli-
 colmonoetílico.

En cuanto se prepara el compuesto oxohexílico
 según el precitado modo operativo, el halogenuro (W-1)-
 20 oxohexílico requerido para la reacción, puede ser obteni-
 do por condensación del 1,3-dihalogenpropano, particular-
 mente del 1,3-dibromopropano con un mol de éster acetoacé-
 tico y dos moles de sodio metálico en presencia de alco-
 hol absoluto. El 2-metil-3-carbetoxidihidropirano así ob-
 25 tenido de la fórmula



30

317153



se desdobló entonces mediante ácido halogenhídrico, en la mayoría de los casos mediante ácido bromhídrico, para formar la 1-bromohexanona-5 que a su vez se hizo reaccionar en el método indicado con una sal de metal alcalino de la teobromina.

5

Como además se ha encontrado, la 1-(5'-oxohexil)-3,7-dimetilxantina, respectivamente la 7-(5'-oxohexil)-1,3-dimetilxantina puede obtenerse en una forma substancialmente más sencilla como sigue: Primeramente se condensa un 1,3-dihalogenpropano con un mol de éster acetocético, no mediante sodio metálico, sino mediante por lo menos 2 moles de carbonato de potasio, preferiblemente anhidro en alcohol al por lo menos 90 %, preferiblemente al usual 96 %, a una temperatura de 60° a 110° C, preferiblemente con reflujo. Como dihalogenpropanos entran en consideración tales en que el halógeno tiene un peso atómico de por lo menos 35, por ejemplo el 1-bromo-3-cloropropano o preferiblemente el 1,3-dibromopropano. Si bien es factible la aplicación de un exceso de carbonato de potasio o de dihalogenpropano, pero por lo general no aporta ventajas especiales. El 2-metil-3-carbetoxi-5,6-dihidropirano entonces es purificado en forma usual, de preferencia por destilación y, de una manera en sí conocida, con por lo menos 2 moles de ácido halogenhídrico, preferiblemente de ácido bromhídrico, por ejemplo con reflujo, es transformado en la 1-halogenhexanona-5. Esta reacción, sin embargo, puede ser llevada a cabo también a la temperatura normal de por ejemplo 0° a 30° C, si, en lugar de la usual solución acuosa al 50 % de ácido bromhídrico, se aplica una solución más concentrada, por ejemplo una solu

10

15

20

25

30



ción al por lo menos 60 %. La halogenhexanona se hace reaccionar entonces con una sal de metal alcalino de la teobromina, respectivamente de la teofilina, en el método indicado, para formar la 1-(5'-oxohexil)-3,7-dimetilxantina, respectivamente la 7-(5'-oxohexil)-1,3-dimetilxantina.

Es una ventaja de la presente forma de realización el hecho de que se evita el trabajar con sodio metálico. Además, en lugar del alcohol absoluto que ha de prepararse especialmente, puede emplearse el alcohol normal, pudiendo realizarse la reacción en una cantidad de alcohol considerablemente menor que la conocida condensación. Además, la elaboración del 2-metil-3-carbetoxi-5,6-dihidropirano es facilitada por el hecho de que las sales inorgánicas presentes en la mezcla de reacción ejercen sobre el producto de reacción deseada un efecto de segregación. Finalmente, el alcohol recuperado puede volver a emplearse para la presente reacción sin purificación ulterior ni deshidratación.

Los compuestos preparados según la invención se distinguen por su marcado efecto vasodilatador con poca toxicidad. Tienen la propiedad sorprendente de ser bien soluble en lipoides y agua. Hasta ahora no eran conocidos derivados de teofilina, respectivamente teobromina fácilmente hidrosolubles, que al mismo tiempo tienen una buena solubilidad en lipoides. Gracias a las favorables propiedades de solubilidad, las substancias son universalmente aplicables en la terapia.

EJEMPLO 1

a) Se calienta una mezcla de 560 g de carbonato de

317153



potasio, 700 ml de etanol (al 96 %), 404 g de 1,3-dibromo
-propano y 260 g de éster etílico de ácido acetoacético
bajo agitación a 60° C. Comienza una reacción, después
de cuyo decrecimiento se calienta la mezcla de reacción
5 durante 5 horas con reflujo. A continuación, se elimina
la cantidad principal del alcohol por destilación a la
presión normal y se mezcla el residuo con 1,5 litros de
agua, separándose un aceite que se elimina. Se extrae la
fase acuosa con benzol y se reúne la capa benzólica con
10 el aceite. Después del secamiento con sulfato sódico, se
elimina el benzol por destilación y se fracciona el resi-
duo. Se obtienen 250 g de 2-metil-3-carbetoxi-5,6-dihidro
pirano de P.e.₁₄ = 105 - 108° C (un 73 % de la teoría).

140 ml de ácido bromhídrico al 63 % son intro-
15 ducidos lentamente a la temperatura ambiente en 128 g de
2-metil-3-carbetoxi-5,6-dihidropirano. Primeramente co-
mienza un fuerte desarrollo de ácido carbónico. Después
de un reposo de 1 a 2 días a la temperatura ambiente, se
diluye con igual volumen de agua helada; se elimina el
20 aceite oscuro que se separó; se extrae la fase acuosa
con cloroformo; se reúne el extracto con el aceite y se
lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio.
Se seca la solución con sulfato sódico, se elimina el
cloroformo por destilación a la presión normal y se frac-
25 ciona el residuo en el vacío. Se obtienen 109 g de 1-bro-
mohexanona-5 del P.e.₁₂ = 94 - 98° C (un 81 % de la teo-
ría).

La solución de 10,0 g de 1-bromohexanona-5 en
100 ml de etanol es mezclada paulatinamente a la tempera-
30 tura de ebullición y bajo agitación con 11,3 g de sal só-



- dico de teofilina en 100 ml de agua. Después de un calentamiento durante tres horas con reflujo, se elimina el alcohol por destilación; una vez enfriada la fase acuosa que queda, se la hace alcalina y se la extrae con cloro-
- 5 formo. Después de la recristalización del residuo de la solución clorofórmica en un poco de isopropanol, se obtiene la 7-(5'-oxohexil)-1,3-dimetilxantina del P.f. = 75 - 76° C con un rendimiento de aproximadamente un 80 % (calculado sobre la teofilina reaccionada).
- 10 B) Partiéndose de 26,0 g de 1-bromopentano-4, disueltos en 100 ml de etanol y de 31,0 g de la sal sódica de teofilina en 175 ml de agua y trabajándose en lo demás de igual manera, después de la cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de cloroformo y etanol (proporción
- 15 por volumen 9:1) y de la recristalización de la fracción principal en ciclohexano y éster etílico de ácido acético (proporción por volumen aproximadamente 4:1), se obtiene en forma completamente análoga la 7-(4'-oxopentil)-1,3-dimetilxantina del P.f. = 86 - 88° C.

20

EJEMPLO 2

- Se calienta una solución de 1,4 g de sodio en 75 ml de etanol absoluto, después de la adición de 7,8 g de éster acetoacético y de 18,0 g de 7-(3'-bromopropil)
- 25 -1,3-dimetilxantina, durante 4 horas con reflujo. Después de la separación del bromuro de sodio y de la subsiguiente eliminación del alcohol por destilación, se agita el residuo obtenido intensivamente con 72 ml de lejía sódica al 5 % durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se se-
- 30 para la fase acuosa, se la acidula con 7,2 ml de ácido



sulfúrico semi-concentrado y se la calienta con reflujo. Una vez terminada la descarboxilación, se hace alcalina la solución y se la extrae con cloroformo. Se cromatografía el residuo de la solución clorofórmica sobre gel de sílice con una mezcla de cloroformo y etanol (proporción por volumen 9 : 1). Después de la recristalización de la fracción principal en isopropanol se obtiene la 7-(5'-oxo hexil)-1,3-dimetilxantina del P.f. = 75 - 76° C con un rendimiento de aproximadamente un 60 %.

5

EJEMPLO 3

Según el método del Ejemplo 2, 1,2 g de sodio disueltos en 90 ml de etanol absoluto, 6,7 g de éster acetacético, 16,0 g de 7-(4'-bromobutil)-1,3-dimetilxantina, 64 ml de lejía sódica al 5 % y 6,4 ml de ácido sulfúrico semi-concentrado se hacen reaccionar. Se cromatografía el residuo de la solución clorofórmica sobre gel de sílice con una mezcla de cloroformo y etanol (proporción por volumen 9 : 1). Después de la recristalización de la fracción principal en isopropanol, se obtiene la 7-(6'-oxoheptil)-1,3-dimetilxantina del P.f. = 69° C con un rendimiento de aproximadamente un 60 %.

15

20

EJEMPLO 4

0,28 g de sodio disueltos en 30 ml de etanol absoluto, 1,6 g de éster acetoacético, 3,9 g de 7-(5'-bromopentil)-1,3-dimetilxantina, 16 ml de lejía sódica al 5 % y 1,6 ml de ácido sulfúrico semiconcentrado se hacen reaccionar según el procedimiento del Ejemplo 2. De la solución clorofórmica se obtiene como residuo la 7-(7'-

25

30



-oxooctil)-1,3-dimetilxantina con un rendimiento de aproximadamente un 60 %, que, después de la recristalización en isopropanol, funde 85° C.

EJEMPLO 5

5

A) La solución de 25,0 g de 2-etilbutenona en 50 ml de etanol absoluto, a la temperatura de ebullición, bajo egitación es mezclada paulatinamente con una solución de 25,0 g de teofilina y 13 ml de lejía sódica normal en 150 ml de una mezcla de etanol y agua (proporción por volumen 1 : 1). Después de un calentamiento con reflujo durante 3 horas, se elimina el alcohol por destilación, se hace alcalina la fase acuosa que queda, y se la extrae con cloroformo. Después de la recristalización del residuo de la solución clorofórmica en isopropanol, se obtiene la 7-(2'-etil-3'-oxobutil)-1,3-dimetilxantina del P.f. = 107 - 108° C con un rendimiento de aproximadamente un 60 %.

10

15

B) Partiéndose de 33,0 g de 2-metilbutenona disueltos en 50 ml de etanol, y de una solución de 38,5 g de teofilina y 20 ml de lejía sódica normal en 200 ml de una mezcla de etanol y agua (proporción por volumen 1 : 1) y trabajándose en lo demás de igual manera, análogamente se obtiene la 7-(2'-metil-3'-oxobutil)-1,3-dimetilxantina del P.f. = 133 - 135° C.

20

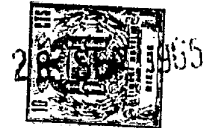
25

EJEMPLO 6

1,8 g de teobromina, 0,8 g de metilvinilcetona y 15 ml de piridina seca son calentados durante 3 horas con reflujo. Se elimina el disolvente en el vacío y se

30

317153



recristaliza el residuo en isopropanol. Se obtiene la 1-(3'-oxobutil)-3,7-dimetilxantina del P.f. = 144 - 146° C con un rendimiento de aproximadamente un 70 %.

EJEMPLO 7

5

1,8 g de teobromina, 5,0 g de 2-metilbutenona, 1,0 ml de lejía sódica normal y 50 ml de una mezcla de etanol y agua (proporción por volumen 1 : 1) son calentados con reflujo durante 3 horas. Subsiguientemente se neutraliza la solución clara obtenida con 1,0 ml de ácido clorhídrico normal y se la concentra en el vacío hasta el estado seco. Se recoge el residuo en agua y se extrae con cloroformo. Después del secamiento sobre sulfato sódico, se concentra la solución clorofórmica por evaporación. Se cromatografía el residuo incoloro siendo un jarabe sobre gel de sílice con una mezcla de cloroformo y etanol (proporción por volumen 9 : 1). Como fracción principal pura con un rendimiento de aproximadamente un 75 %, se obtiene la 1-(2'-metil-3'-oxobutil)-3,7-dimetilxantina en forma de un jarabe puro. El compuesto constituye una 2,4-dinitrofenilhidrazona del P.f. = 203 - 205° C.

10

15

20

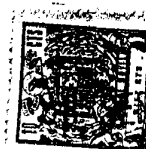
EJEMPLO 8

25

30

A) Se repite el Ejemplo 1 A con la diferencia de que la segunda etapa de trabajo se lleva a cabo como sigue: Una mezcla de 66 g de 2-metil-3-carbetoxi-5,6-dihidropirano y de 150 ml de ácido bromhídrico al 48 % se deja en reposo a la temperatura ambiente, ocurriendo un fuerte desarrollo de ácido carbónico. Subsiguientemente se calienta la mezcla de reacción con reflujo durante una

30



hora. Después del enfriamiento, se extrae con cloroformo; se lava la solución clorofórmica con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se lo seca sobre sulfato sódico. Después de eliminarse el cloroformo por destilación a la presión normal, se fracciona la cetona en el vacío; se obtienen 49 g de 1-bromohexanona-5, correspondiente a un 71,5 % de la teoría, del P.e.₁₂ = 94 - 98° C.

5 B) La solución de 35,4, g de 1-bromohexanona-5 en 200 ml de etanol es mezclada a la temperatura de ebullición bajo agitación fuerte paulatinamente con 39,7 g de la sal sódica de teobromina en 100 ml de agua. Después de un calentamiento con reflujo durante 3 horas, se recoge por succión la teobromina no reaccionada, se concentra el filtrado por evaporación hasta el estado seco, se recoge el residuo en agua y se extrae con cloroformo. De la solución clorofórmica se obtiene como residuo la 1-(5'-oxohexil)-3,7-dimetilxantina que, después de la recristalización en isopropanol, es obtenida con un rendimiento de aproximadamente un 25 % (calculado sobre la teobromina reaccionada) y que funde a 102 - 103° C.

10 C) El presente ejemplo es repetido con la diferencia de que la segunda etapa es realizada como sigue: Una mezcla de 34 g de 2-metil-3-carbetoxi-5,6-dihidropirano y de 50 ml de ácido clorhídrico al 38 % se mantiene durante una hora a la temperatura ambiente. Durante este tiempo ocurre un desarrollo enérgico de ácido carbónico. A continuación se satura la mezcla de reacción a 0° C con ácido clorhídrico gaseoso y se mantiene esta temperatura durante 3 horas; luego se permite que la mezcla de reacción se caliente lentamente hasta la temperatura ambiente. Des

317153



5 pués de un reposo de 12 horas se extrae con cloroformo, se desacidifica la capa clorofórmica con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se seca sobre sulfato sódico. Después de eliminarse el cloroformo por destilación a la presión normal, se fracciona el residuo en el vacío. Se obtienen 15 g de 1-clorohexanona-5 del P.e.₁₂ = 83 - 85° C, correspondientes a un 55 % de la teoría, que pueden hacerse reaccionar análogamente a la 1-bromohexanona-5.

10

EJEMPLO 9

15 10,7 g de metil- β -cloroetilcetona, disueltos en 150 ml de etanol, y 20,2 g de la sal sódica de teobromina, disueltos en 100 ml de agua, se hacen reaccionar según el procedimiento del Ejemplo 8. Después de la recristalización en isopropanol, se obtiene la 1-(3'-oxobutil)-3,7-dimetilxantina del P.f. = 144 - 146° C con un rendimiento de aproximadamente un 70 %.

20

EJEMPLO 10

25 Una solución de 1,0 g de sodio en 75 ml de etanol absoluto, después de la adición de 5,4 g de éster acetacético y de 13,0 g de 1-(4'-bromobutil)-3,7-dimetilxantina; es calentada con reflujo durante 4 horas. Después de la separación del bromuro de sodio y de la subsiguiente eliminación del alcohol por destilación, el residuo obtenido es agitado intensivamente con 52 ml de lejía sódica al 5 % durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se separa la fase acuosa, se la acidula con 5 ml de ácido sulfúrico semi-concentrado y se la calienta con reflujo.

30



Una vez terminada la descarboxilación, se hace alcalina la solución y se la extrae con cloroformo. De la solución clorofórmica se obtiene un residuo, del cual, después de una recristalización en isopropanol, se obtiene la 1-(6'-
5 -oxoheptil)-3,7-dimetilxantina con un rendimiento de aproximadamente un 60 %. Después de una recristalización ulterior, la substancia funde a 119 - 120° C.

EJEMPLO 11

10 A) Según el método del Ejemplo 10, 1,4 g de sodio disueltos en 75 ml de etanol absoluto, 7,8 g de éster acetoacético, 18,0 g de 1-(3'-bromopropil)-3,7-dimetilxantina, 72 ml de lejía sódica al 5 % y 7,2 ml de ácido sulfúrico semiconcentrado se hacen reaccionar. Se cromatografía el residuo de la solución clorofórmica sobre gel
15 de sílice con una mezcla de cloroformo y etanol (proporción por volumen 9 : 1). Después de la recristalización de la fracción principal en isopropanol, se obtiene la 1-(5'-oxohexil)-3,7-dimetilxantina del P.f. = 102 - 103°
20 C con un rendimiento de aproximadamente un 70 %.

B) Partiéndose de 1,2 g de sodio disueltos en 100 ml de etanol absoluto, 6,5 g de éster acetoacético, 14,4 g de 1-(2'-bromoetil)-3,7-dimetilxantina, 60 ml de lejía sódica al 5 % y 7 ml de ácido sulfúrico semi-concentrado
25 y trabajándose en lo demás de igual manera, se obtiene analógicamente la 1-(4'-oxopentil)-3,7-dimetilxantina del P.f. = 111° C.

EJEMPLO 12

30 25,0 g de teobromina, 27,0 g de 2-etilbutenona,

317153

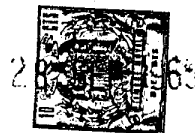


14,0 ml de lejía sódica y 150 ml de una mezcla de etanol
y agua (proporción por volumen 1 : 1) se calientan con
reflujo durante 12 horas. Subsiguientemente se neutraliza
la solución obtenida y se separa la teobromina no reaccio
5 nada por filtración. Después de eliminarse el alcohol en
el vacío, se hace alcalina la solución acuosa que quedó,
se la extrae una vez con un poco de éter de petróleo y
subsiguientemente con cloroformo. El residuo obtenido de
la solución clorofórmica, que se forma como un jarabe in-
10 coloro con un rendimiento de aproximadamente un 70 % (cal
culado sobre la teobromina reaccionada), corresponde a la
1-(2'-etil-3'-oxobutil)-3,7-dimetilxantina que constituye
una 2,4-dinitrofenilhidrazona del P.f. = 200 a 205° C.

EJEMPLO 13

15
15,6 g de teobromina, 100 ml de agua y 10,0 g
de β-dimetilaminoetil-metil-cetona son calentados durante
3 horas con reflujo. A continuación se acidula la mezcla
de reacción débilmente con ácido clorhídrico al 10 % y
20 se separa la teobromina no reaccionada. Entonces se hace
alcalino el filtrado y se lo extrae con cloroformo. Des-
pués de la recristalización del residuo de la solución
clorofórmica en isopropanol, se obtiene la 1-(3'-oxobutil)
-3,7-dimetilxantina del P.f. = 143 - 144° C con un rendi-
25 miento de aproximadamente un 40 % (calculado sobre teo-
bromina reaccionada).

Las propiedades de algunos compuestos prepara-
dos según la invención, a saber, de la 7-(6'-oxoheptil)-
1,3-dimetilxantina (I) (Ejemplo 3), de la 7-(5'-oxohexil)
30 -1,3-dimetilxantina (II) (Ejemplos 1 A y 2), de la 7-(4'-



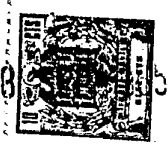
-oxopentil-1,3-dimetilxantina (III) (Ejemplo 1 A), de la 7-(2'-metil-3'-oxobutil)-1,3-dimetilxantina (IV) (Ejemplo 5 B), de la 7-(2'-etil-3'-oxobutil)-1,3-dimetilxantina (V) (Ejemplo V A), en la siguiente tabla, son comparadas con las propiedades de su cuerpo básico 1,3-dimetilxantina (teofilina) (VI), así como con las propiedades de la 7-(β , γ -dihidroxi-propil)-1,3-dimetilxantina que está en el comercio (VII), de la conocida 7-acetonil-1,3-dimetilxantina (VIII) y de la 7-(3'-oxobutil)-1,3-dimetilxantina (IX); además, se comparan las propiedades de la 1-(5'-oxo hexil)-3,7-dimetilxantina (X) (Ejemplos 8 y 11 A), de la 1-(4'-oxopentil)-3,7-dimetilxantina (XI) (Ejemplo 11 B), de la 1-(3'-oxobutil)-3,7-dimetilxantina (XII) (Ejemplos 6, 9 y 13), de la 1-(2'-metil-3'-oxobutil)-3,7-dimetilxantina (XIII) (Ejemplo 7) y de la 1-(2'-etil-3'-oxobutil)-3,7-dimetilxantina (XIV) (Ejemplo 12) con las propiedades de su cuerpo básico 3,7-dimetilxantina (teobromina) (XV), de la 1-(2'-hidroxipropil)-3,7-dimetilxantina que está en el comercio (XVI) y de la 1-acetonil-3,7-dimetilxantina (XVII) conocida, pero farmacológicamente aún no examinada.



| | Solubilidad g de subst. en 100 ml de agua (Temperatura ambiente) | Solubilidad g de subst. en 100 g de benzol (temperatura ambiente) | Efecto vasodilatador | DL ₅₀ mg/kg en el ratón (administración peroral) |
|------|--|---|----------------------|---|
| I | aprox. 400 | 170 | 56 | 750 - 1000 |
| II | " 400 | 94 | 100 | 750 - 1000 |
| III | " 400 | 9 | 84 | 750 - 1000 |
| IV | 1,2 | 4,4 | 85 | 1000 - 1200 |
| V | 5,9 | 27 | 98 | 1000 - 1100 |
| VI | 0,5 | 0,03 | 58 | 327 |
| VII | 18 | 0,05 | 4 | 1954 |
| VIII | 3 | 1 | 48 | 750 - 1000 |
| IX | 6 | 1 | 29 | 500 - 750 |
| X | 95 | 11 | 93 | 1385 |
| XI | 38 | 7 | 53 | > 1400 |
| XII | 16 | 2 | 45 | aprox. 1500 |
| XIII | 120 | 45 | 95 | 500 - 750 |
| XIV | 8 | > 170 | 75 | 500 - 750 |
| XV | 0,03 | 0,009 | 26 | 1500 |
| XVI | 92 | 0,3 | 11 | 1066 |
| XVII | 3,6 | 1 | 48 | 905 |

317153

28





El efecto vasodilatador se determinó según Krawkow-Pissemski en la oreja aislada del conejo con una solución de 0,1 mg de sustancia por mililitro de solución de Ringer. Para la vasotonificación, a la solución de nutrición se agregó hidrocloreuro de 1-(m-hidroxifenil)-2-amino-etanol (0,5 γ /ml).

De la tabla puede apreciarse que los compuestos que pueden obtenerse según la invención, en contraposición con los derivados hasta ahora conocidos de la 1,3-, respectivamente 3,7-dimetilxantina, sorprendentemente muestran en combinación con una buena solubilidad en lípidos una muy buena solubilidad en agua.

Una aplicación farmacéutica ulterior de las oxoalquildimetilxantinas que son obtenidas por el procedimiento según esta invención y que son bien solubles en agua, por ejemplo hasta por lo menos un 4 %, sorprendentemente se basa en que estos compuestos aumentan considerablemente la hidrosolubilidad de otras sustancias terapéuticamente útiles. Como es sabido, numerosas sustancias terapéuticamente útiles no pueden ser administradas a hombres y animales parenteralmente, es decir, por inyecciones, aunque tal administración parenteral tendría, en comparación con la administración peroral o rectal, ventajas terapéuticas, en vista de que no pueden prepararse soluciones acuosas de una concentración requerida para las inyecciones, debido a la poca hidrosolubilidad de tales sustancias. Ya se ha probado disolver tales sustancias con la ayuda de agentes solubilizantes. Para ello fueron aplicados polioxietilenos modificados, los llamados "Tweene". Estos, sin embargo, no son farmacológicamente

317153



indiferentes y, por ello, causan efectos secundarios no
deseados. Por ejemplo, es conocido disolver la teofilina
de mucha aplicación en la terapéutica, que en forma de
la base y también en forma de ciertos compuestos de adi-
5 ción moderadamente hidrosolubles y que no es apta para
fines de inyección a causa de una solubilidad demasiado
baja en agua, con el empleo de etilendiamina como agente
solubilizante y obtener así las soluciones acuosas que
son apropiadas para inyecciones y que encuentran mucha
10 aplicación.

Por ello, constituye un progreso considerable
el hecho de que los compuestos obtenidos por el procedi-
miento según esta invención poseen propiedades hidrosolu-
bilizantes para numerosas sustancias terapéuticamente
15 útiles. Así se logra preparar, por ejemplo de quenila, de
la que solamente 20 mg se disuelven a la temperatura am-
biente en 100 ml de agua, soluciones acuosas al 1,4 % en
una solución al 10 % de 1-oxohexil-3,7-dimetilxantina.
También la solubilidad de la cafeína puede aumentarse
20 hasta más de diez veces de su solubilidad normal por la
adición de 1-oxohexil-3,7-dimetilxantina. Este efecto so-
lubilizante no se limita a las sustancias mencionadas,
sino que sorprendentemente se extiende también a los al-
caloides, tales como yohimbina, corinantina y sus deriva-
25 dos, y a otras sustancias, tales como el éster de ácido
nicotínico. Los datos correspondientes pueden apreciarse
de la siguiente tabla:

Solubilidad de diversas sustancias terapéuticamente activas en agua y soluciones acuosas de los precipitados compuestos I, II, X y XII

| Substancia | Solubilidad de g de subst. en 100 ml de agua a la temperatura ambiente | Solución de I al 10 % | Solución de II al 10 % | Solución de X al 10 % | Solución de XII al 10 % |
|--|--|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| tetranicotinato de pentaeritrita | insoluble | 0,1 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| rutina | 0,01 | | | | 0,6 |
| hidrocloruro de reserpina | 0,01 | | | | 0,3 |
| quenila | 0,02 | 1,3 | 1,3 | 1,4 | 1,4 |
| teobromina | 0,03 | | | | 0,2 |
| trinicotinato de glicerina | 0,03 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 6,6 |
| ácido 5-fenil-5-(3'-oxobutil)-barbitúrico | 0,04 | | | | 1,3 |
| l-hexil-3,7-dimetilxantina | 0,08 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,7 |
| tartrato de ergotamina | 0,1 | | | >2,5 | >5 |
| hidrocloruro de O-fenacetil-N-acetil-corinantina | 0,1 | 1,9 | 1,7 | 1,7 | 8,0 |
| teofilina | 0,5 | 1,6 | 1,8 | 2,1 | 4,0 |
| hidrocloruro de yohimbina | 0,8 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 4,0 |
| cofeina | 1,5 | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 15,6 |

317153



317153



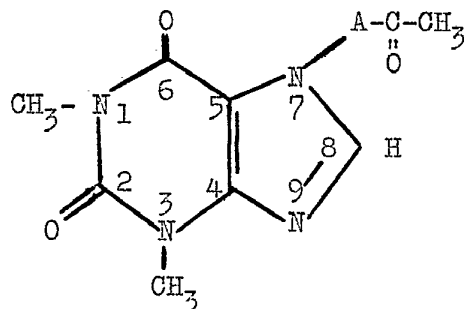
La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 5 de Septiembre de 1.964, bajo el número C 33811 IVd/12p; 5 de Septiembre de 1.964, número C 33812 IVd/12p; 2 de Julio de 1.965, número C 36289 IVd/12p; 10 de Julio de 1.965, número C 36362 IVd/12p y 24 de Julio de 1.965, número C 36493 IVa/30h, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

N O T A

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 siguientes:

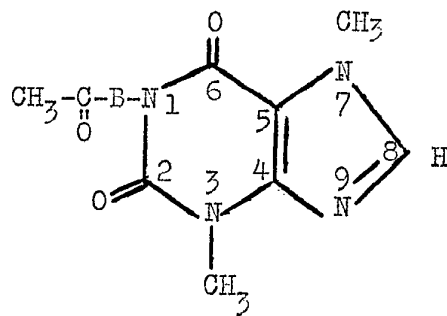
1.- Procedimiento para la preparación de ω -1-oxoalquil-7-dimetilxantinas del grupo consistente en 1- ω -1-oxoalquil-3,7-dimetilxantinas y 7- ω -1-oxoalquil-1,3-dimetilxantinas de las fórmulas del grupo de



(I)

y

30



(II)

5
10
15
20

en las cuales A significa un grupo de alquileo con 3 a 6 átomos de carbono, preferentemente de cadena recta y con 3 a 5 átomos de carbono, y B un grupo de alquileo con 2 a 5 átomos de carbono, preferentemente de cadena recta y con 2 a 4 átomos de carbono, y el grupo ceto está apartado de la estructura de xantina a 2 hasta 5 átomos de carbono, caracterizado porque a una temperatura elevada se realiza una reacción del grupo consistente en (1) la reacción de uno de los compuestos teofilina y teobromina en un medio alcalino con metilcetonas α, β -insaturadas de la fórmula $\text{H}_2\text{C}=\underset{\text{R}}{\text{C}}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$, en la cual R es en la

25
30

reacción con teofilina un radical alquilo de cadena recta con hasta 4 átomos de carbono y en la reacción con teobromina H o un radical alquilo de cadena recta con hasta 3 átomos de carbono y en la cual R es en todos los casos preferentemente metilo o etilo; (2) la reacción de teobromina en solución acuosa-orgánica con β -dialquilaminoetil-metil-cetonas, en las cuales los grupos alquilo contienen cada uno 1 a 2 átomos de carbono; la reacción, preferentemente en una solución acuosa-orgánica, de sales de metales alcalinos de uno de los compuestos teofilina y

317153



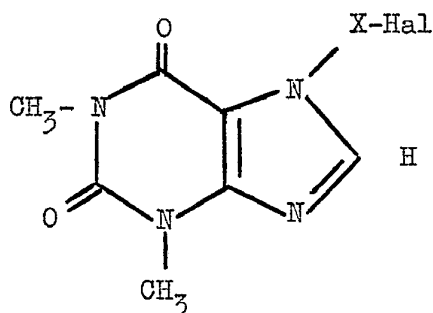
teobromina con halogenuros (ω -1)-oxoalquílicos de las fórmulas $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{A}-\text{Hal}$, en el caso de la teofilina, y

$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{B}-\text{Hal}$, en el caso de la teobromina, en las cuales

5

A y B tienen los significados arriba indicados y Hal es un átomo de halógeno, y (4) la reacción de compuestos del grupo consistente en 1-(ω -halogenalquil)-3,7-dimetilxantinas y 7-(ω -halogenalquil)-1,3-dimetilxantinas de las fórmulas respectivas:

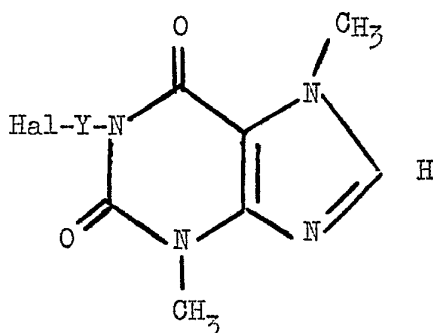
10



15

(III)

y



20

25

(IV)

en las cuales X represente un grupo alquílino, preferiblemente de cadena recta, con 2 a 5 átomos de carbono e Y un grupo alquílino, preferentemente de cadena recta, con 2 a

30



4 átomos de carbono y Hal tiene el significado arriba indicado, con un éster acetoacético de álcali, preferentemente de sodio, con el subsiguiente desdoblamiento de cetona en el producto de reacción.

5 2.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1, ca
racterizado porque por lo menos en una de las reacciones
(3) y (4) Hal es bromo o cloro.

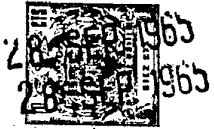
10 3.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 1 ó
2, caracterizado porque por lo menos una de las reacciones
(1) a (4) se realiza a una temperatura entre 50° y 150° C,
preferentemente entre 60° y 120° C.

15 4.- Procedimiento de acuerdo con por lo menos
uno de los puntos 1 a 3, caracterizado porque por lo me-
nos una de las reacciones (1) a (4) se realiza a la pre-
sión atmosférica.

20 5.- Procedimiento de acuerdo con por lo menos
uno de los puntos 1 a 4, caracterizado porque la 1-halogen
hexanona-5 requerida, según la referida reacción (3), para
la preparación del compuesto 5'-oxohexílico, se obtiene
haciendo reaccionar 1,3-dihalogenpropano con éster acetoa
cético en presencia de alcohol al por lo menos 90 %, pre-
ferentemente al aproximadamente 96 %, y de por lo menos 2
moles de carbonato de potasio a 60° hasta 110° C como pa-
ra formar el 2-metil-3-carbetoxidihidropirano y haciendo
25 reaccionar el último con por lo menos 2 moles de un ácido
halogenhídrico para formar la 1-halógenhexanona-5; el com-
ponente halógeno del 1,3-dihalogenpropano y del ácido ha-
logenhídrico es preferentemente cloro o bromo.

30 6.- Procedimiento de acuerdo con el punto 5, ca
racterizado porque el 2-metil-3-carbetoxidihidropirano se

317153



hace reaccionar con por lo menos 2 moles de ácido bromo-
hídrico en una solución al por lo menos 60 % a una tempe-
ratura de 0° hasta 30° C, para formar la 1-bromohexanona-
-5.

5 7.- Procedimiento para la preparación de solu-
ciones acuosas de compuestos farmacéuticamente valiosos
difícilmente solubles en agua, en una concentración supe-
rior a la que corresponde a la concentración de satura-
ción normal, caracterizado porque se añade a esta solu-
10 ción un compuesto que ha sido obtenido de acuerdo con el
procedimiento de las reivindicaciones 1 a 6, en una can-
tidad suficiente para aumentar la solubilidad del mencio-
nado compuesto farmacéutico difícilmente soluble.

15 8.- Procedimiento según el punto 7, caracteriza-
do porque la sustancia farmacéuticamente valiosa es tetra-
nicotinato de pentaeritrita, rutina, clorhidrato de reser-
pina, quelina, teobromina, trinicotinato de glicerina,
ácido 5-fenil-5-(3'-oxobutil)-barbitúrico, 1-hexil-3,7-di-
20 metil xantina, tartrato de ergotamina, clorhidrato de O-
fenacetil-N-acetil-corinantina, teofilina, clorhidrato de
yohimbina, cafeína o una sal farmacológicamente compati-
ble de las sustancias arriba indicadas en caso de que tal
sal exista.

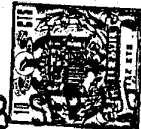
25 9.- Procedimiento según los puntos 7 u 8, carac-
terizado porque la sustancia usada como agente solubili-
zante es soluble en agua en más de un 4 % a la temperatu-
ra ambiente.

10.- Procedimiento para la preparación de
[(omega-1)-oxoalquil]-dimetilxantinas.

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-

317153

28



tecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P. A.

28 SEP. 1965

Alberto de Elizaburu
Per Forer

Alto