

416696
1.-54.907

Dr. Klr/Pie

416696



Memoria descriptiva

FC-27-5-75

Int. Cl.: C07D, B

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPANA **por 20 años**

a nombre de CHEMISCHE WERKE ALBERT AG.

entidad /~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Wiesbaden-Biebrich, Albertrasse, República
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE OXOALCOHILANTINAS"

(Clase Internacional C07d)

28-6-73

- 1 -

416696



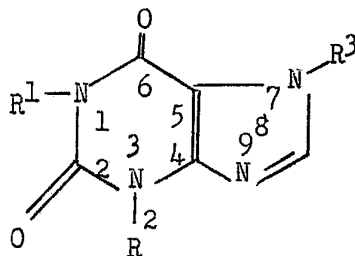
El invento concierne a un procedimiento para la preparación de oxoalcoholxantinas, en el cual los correspondientes compuestos hidroxialcohólicos son deshidrogenados para formar los compuestos oxoalcohólicos.

5 Es sabido que pueden obtenerse oxoalcoholxantinas por reacción de xantinas con vinilcetonas o bromocetonas. También mediante reacción de N-halógenoalcoholxantinas con ésteres de acetoacetato sódico, subsiguiente saponificación y descarboxilación se obtuvieron oxoalcoholxantinas.

10

Se ha encontrado ahora que se pueden preparar de modo ventajoso y sencillo oxoalcoholxantinas de la fórmula general

15



20

en la que R^1 , R^2 y R^3 significan al menos en un caso oxoalcoholo con 3 a 8 átomos de carbono y en los casos restantes alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, pero en donde el átomo de carbono que lleva el oxígeno oxo está separado del núcleo de xantina por al menos un átomo de carbono,

25

a partir de los correspondientes compuestos hidroxialcoholí

28-6-73

416696



licos, sometiendo a éstos a deshidrogenación, por ejemplo con oxígeno o, en presencia de un disolvente inerte en las condiciones de reacción con ayuda de catalizadores apropiados en presencia de oxígeno, con un compuesto de cromo de las etapas de valencia IV hasta VI, o por vía microbiológica.

La ventaja del nuevo procedimiento estriba en que mediante reacciones que no contaminan el ambiente puede evitarse la formación de productos residuales.

Los derivados de xantina que sirven como compuestos de partida apropiados llevan sustituyentes alcohólicos con un grupo alcohol secundario en las posiciones 1 y/o 3 y/o 7, tal como las 1-(2-hidroxi-propil)-, 1-(3-hidroxi-butyl)-, 1-(4-hidroxi-pentil)-, 1-(5-hidroxi-hexil)-, 1-(6-hidroxi-hexil)-, 1-(6-hidroxi-heptil)- y 1-(7-hidroxi-octil)-3,7-dimetil-xantinas, las 1-(6-hidroxi-hexil)-3-metil-7-etil- o -propil-xantinas, la 3-(2-hidroxi-propil)-1,7-dimetilxantina, las 7-(2-hidroxi-propil)-, 7-(3-hidroxi-butyl)-, 7-(3-hidroxi-2-metil-butyl)-, 7-(3-hidroxi-2-etil-butyl)-7-(3-hidroxi-pentil)-, 7-(4-hidroxi-pentil)-, 7-(5-hidroxi-hexil)-, 7-(6-hidroxi-hexil)-, 7-(6-hidroxi-heptil)-, y 7-(7-hidroxi-octil)-1,3-dimetil xantinas, las 7-(6-hidroxi-hexil)-3-metil-1-etil- o -propil-xantinas, la 7-(5-hidroxi-hexil)-1-pentil-3-metil-xantina y la 1,3,7-tri-(2-hidroxi-propil)-xantina. Ta-

27-6-73

416696



les compuestos pueden ser preparados por ejemplo por medio de reducción de las oxoalcoholxantinas. Se prefiere la utilización de compuestos en los cuales el radical hidroxialcoholo se encuentra en las posiciones 1 ó 7, por ejemplo de compuestos que, en posición 3 y eventualmente también en las posiciones 1 ó 7, tienen un radical metilo, o de compuestos en los cuales el grupo hidroxilo esté en posición (W)-, (W-1) o (W-2).

En calidad de catalizadores para la deshidrogenación con oxígeno son apropiados catalizadores de deshidrogenación tales como catalizadores de metales nobles, especialmente los del grupo VIII del Sistema Periódico, de platino, paladio, rutenio, rodio y/o plata en la forma usual, sin o con sustancias de soporte. Como soportes entran en consideración carbones activos, sustancias minerales, tales como amianto, piedra pómez, kieselgur, gel de sílice o ácido silícico así como óxidos, carbonatos y sulfatos de magnesio, calcio o bario. Se ha manifestado como especialmente activo el platino en forma de negro de platino o el platino Raney. No obstante, también se pueden utilizar catalizadores de cobalto, cobre, zinc y níquel, y además aleaciones metálicas. En la deshidrogenación, en la cual en casos individuales puede ser ventajosa también la aplicación de sobrepresión, el oxígeno puede ser utilizado también

416696



en mezclas con nitrógeno y/o con gases nobles. Para la deshidrogenación con oxígeno o con mezclas de oxígeno pueden citarse en calidad de disolventes, por ejemplo, acetato de etilo, acetona, ácido acético glacial, dime
5 tilformamida ciclohexanona, metilbutilcetona y preferi
blemente agua. Si los disolventes que se acaban de ci
tar son miscibles con agua, pueden utilizarse también
en mezclas con agua. Los productos del procedimiento pue
den ser aislados de manera sencilla desde la solución
10 de reacción mediante separación de los catalizadores y
del disolvente.

Si se efectúa la deshidrogenación con com
puestos de cromo, las hidroxialcoholxantinas son hechas
reaccionar en disolventes inertes con relación a los
15 participantes en la reacción tales como cloruro de me
tileno, cloroformo, benceno, ácido acético, piridina
o dimetilformamida, con ácido crómico, trióxido de cro
mo o un complejo de trióxido de cromo y dipiridina en
una proporción de 2 a 4 moles de agente de deshidroge
20 nación por cada cadena lateral hidroxialcohólica, even
tualmente en presencia de agua y/o de cantidades cata
líticas de ácido sulfúrico. La preparación y la utili
zación del complejo de trióxido de cromo y dipiridina
se describen por Bauer en el Handbuch der präparativen
25 anorganischen Chemie (Manual de la química inorgánica

416696



preparativa), volumen 2, página 1212, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1962) y por Sisler, Busch y Accountius in Journ. Amer. Chem. Soc., volumen 70, 3827 (1948). En lugar de los compuestos de cromo citados pueden encontrar utilización también otros compuestos tales como cromato de ter.-butilo, es decir los que no contienen ningún otro grupo que ataque al anillo de xantina, tal como grupos peroxi. No obstante, se ha acreditado como la mejor la deshidrogenación con complejos de trióxido de cromo y piridina, especialmente el complejo con dipiridina.

Sorprendentemente, en la deshidrogenación con compuestos de cromo se pudieron lograr deshidrogenaciones cuantitativas en el espacio de 10 minutos, mientras que por ejemplo la deshidrogenación comparable de 2-octanol para formar 2-octanona se efectúa en el espacio de 15 a 22 horas sólo con un rendimiento de 18%. Después de la reacción, la mezcla de reacción es mezclada con agua. Un exceso eventualmente todavía presente del compuesto de cromo desde tetravalente hasta hexavalente puede ser eliminado por reducción, por ejemplo mediante adición de una cantidad equivalente de una solución acuosa de sulfito de metal alcalino, bisulfito de metal alcalino o ácido oxálico.

Para la deshidrogenación microbiológica



son apropiadas, por ejemplo, bacterias, ficomicetos o ascomicetos. En el caso de emplearse microorganismos apropiados, pueden lograrse sorprendentemente rendimientos prácticamente cuantitativos de oxoalcoholxantinas a partir de los correspondientes compuestos hidroxialcohólicos, evitándose reacciones secundarias.

Entre el gran número de cepas de bacterias, ficomicetos y ascomicetos que pueden llevar a cabo la deshidrogenación de las hidroxialcoholxantinas en el sentido deseado son apropiadas, por ejemplo:

10	Flavobacterium dehydrogenans	FHP 673 (ATCC 13930)
	Bacillus sphaericus	FHP 582 (ATCC 21891)
	Arthrobacter simplex	FHP 534 (ATCC 6946)
	7 Corynebacterium hoagii	FHP 611 (ATCC 005)
15	Mucor griseocyanus	FHP 753 (ATCC 1207a (+))
	Aspergillus oryzae	FHP 1034 (ATCC 20368)
	Pseudomona testosteroni	FHP 1343 (ATCC 11996)

La deshidrogenación se puede llevar a cabo en cultivos agitados o en fermentadores. Se cultiva el microorganismo en un cultivo previo y se inocula con éste el cultivo principal. Después de que el cultivo principal ha alcanzado su grado de crecimiento máximo, se añade la hidroxialcoholxantina que se ha de hacer reaccionar, en forma sólida, de suspensión o de solución, pudiendo emplearse concentraciones hasta de 10 g/l. Tan

416696



to para el cultivo previo como también para el cultivo principal los tiempos de la operación de cultivo son de 8 a 48 horas.

5 Dependiendo de la cantidad y de la clase de la hidroxialcohol-xantina empleada y de la familia del microorganismo utilizado, se efectúa el cultivo durante un período adicional, por ejemplo de aproximadamente 8 a 48 horas. Los productos del procedimiento pueden ser aislados por extracción, de manera de por sí
10 conocida, a partir del medio de cultivo, pero también eventualmente a partir de su producto filtrado o concentrado o a partir de su residuo sólido recuperado, por ejemplo, mediante secado por congelación.

15 La deshidrogenación se lleva a cabo en todos los casos a bajas temperaturas. En el caso de utilizarse oxígeno y catalizadores se trabaja en general a temperaturas entre 20 y 120°C; en el caso de la deshidrogenación con compuestos de cromo se trabaja en general a temperaturas de 0 a 50°C, preferiblemente de 5 a
20 25°C; y en el caso de la deshidrogenación microbiológica se trabaja a las temperaturas usuales para reacciones microbiológicas.

25 El momento de la terminación de la deshidrogenación puede ser determinado en todas las formas de realización, por ejemplo, con ayuda de métodos cromatogra

416696



ficos. El producto del procedimiento puede ser aislado en todas las formas de realización de manera de por sí conocida, por ejemplo por extracción a partir de la fase orgánica y/o a partir de la fase acuosa.

5 Para efectuar la extracción, que entra en consideración primordialmente después de la deshidrogenación microbiológica o de la deshidrogenación con compuestos de cromo, son apropiados disolventes inertes en las condiciones de reacción tales como cloruro de metileno, 10 cloroformo o dietiléter, y además cetonas no miscibles o sólo poco miscibles con agua, tales como metilbutilcetona o dipropilcetona, y ésteres tales como acetato de etilo o propionato de metilo. Eventualmente los compuestos obtenidos son recristalizados a continuación.

15 Las oxoalcoholxantinas obtenidas de acuerdo con el invento son ampliamente conocidas y tienen efectos favorecedores de la circulación sanguínea, broncolí-
ticos o fibrinolíticos. En *Arzneimittelforschung* 21 (1971) páginas 1174-1177 se informa acerca de ello - mejora de
20 la circulación sanguínea en las zonas del cerebro, de los músculos, del hígado, del riñón y de la piel en el caso de la utilización de 1-(5-oxo-hexil)-3,7-dimetilxantina.

Los datos porcentuales de los Ejemplos se refieren al peso.

25 Si los productos del procedimiento hubie

28-8-73

416696



ran sido preparados de acuerdo con procedimientos conocidos, ambos compuestos serían idénticos entre sí.

Ejemplo:

5 1) Mediante una solución de 2,8 g de
1-(5-hidroxi-hexil)-3,7-dimetilxantina en 70 ml de agua
se hace circular en presencia de 280 mg de negro de platino a 70°C, mediante una frita de vidrio, oxígeno finamente dividido. Con ayuda de un ensayo por cromatografía
10 en capa delgada se determina el momento de la finalización de la deshidrogenación para formar 1-(5-oxo-hexil)-3,7-dimetilxantina.

Cromatografía en capa delgada:

15 Agente de sorción: placas terminadas de gel de sílice de la firma Merck (F₂₅₄); agente eluyente: cloroformo-etanol (proporción en volumen: 80:20) tramo de desplazamiento 10 cm; detección: UV 254 nm; R_F: 0,70.

20 El catalizador es separado por filtración y la 1-(5-oxo-hexil)-3,7-dimetilxantina es aislada. Esta cristaliza en metanol en forma de agujas incoloras de punto de fusión 105°C. Rendimiento: 2,7 g (97% de la teoría). Menos cantidades de catalizador y temperaturas más bajas conducen al mismo resultado con un tiempo de reacción correspondientemente más largo.

25 2-9) Según el modo de trabajo del Ejemplo 1 se obtuvieron

416696



además:

		<u>punto de fusión</u>
	2) 1-(2-oxo-propil)-3,7-dimetilxantina	167°C
5	3) 1-(4-oxo-pentil)-3,7-dimetilxantina	111°C
	4) 1-(6-oxo-heptil)-3,7-dimetilxantina	119-120°C
	5) 7-(2-oxo-propil)-1,3-dimetilxantina	162°C
	6) 7-(1-metil-2-oxo-propil)-1,3-dimetilxantina	118-120°C
10	7) 7-(3-oxo-butil)-1,3-dimetilxantina	140-141°C
	8) 7-(2-metil-3-oxo-butil)-1,3-dimetilxantina	133-135°C
	9) 1,3,7-tris-2-oxopropilxantina	179-180°C
15	10) Se suspende 1 g de platino Raney en una solución de 10 g de 1-(3-hidroxi-butil)-3,7-dimetilxantina en 50 ml de agua. Después de ello se hace pasar a 80°C una corriente de aire finamente dividida a través de la solución, hasta que el cromatograma en capa delgada indica el final de la reacción.	
20		

Para la cromatografía véase el Ejemplo 1.

En calidad de agente eluyente se utiliza benceno-acetona (proporción en volumen 60:40). R_f 0,23.

La 1-(3-oxo-butil)-3,7-dimetilxantina, aislada después de haber separado del catalizador y del

416696



agua, muestra un punto de fusión de 146°C. Rendimiento:
9,5 g (96% de la teoría).

11-17) De acuerdo con el modo de trabajo del ejemplo 10 se prepararon también las siguientes oxoalcohilxantinas:

	<u>punto de fusión</u>
5	
11) 7-(2-etil-3-oxo-butil)-1,3-dimetilxan tina	107-108°C
12) 7-(3-oxo-pentil)-1,3-dimetilxantina	126-127°C
10 13) 7-(4-oxo-pentil)-1,3-dimetilxantina	86-88°C
14) 7-(5-oxo-hexil)-1,3-dimetilxantina	75-76°C
15) 7-(6-oxo-heptil)-1,3-dimetilxantina	69°C
16) 7-(7-oxo-octil)-1,3-dimetilxantina	85°C
17) 7-(5-oxo-hexil)-1-pentil-3-metilxantina	78°C
15 18) Una solución de 28 g (0,1 moles) de 1-(5-hidroxi-he xil)-3,7-dimetilxantina en 100 ml de ácido acético es mezclada, bajo agitación, con 0,3 moles de complejo de trióxido de cromo y dipiridina, disueltos en 90 ml de ácido acético, no sobrepasándose una temperatura de 20°C.	
20 La reacción está terminada tras 10 minutos (comprobado por control cromatográfico). Un resto de reactivo de deshidrogenación no consumido puede ser reducido, des- pués de haber mezclado con agua la mezcla de reacción, con ayuda de una solución acuosa de sulfito de sodio;	
25 en este caso aparece un cambio de color desde gris oscu	

28-6-73

416696



ro hasta negro. La 1-(5-oxo-hexil)-3,7-dimetilxantina formada es aislada mediante extracción con cloroformo. Recristalizada en metanol, ésta funde a 103-105°C. Rendimiento: 26,9 g (96% de la teoría). El espectro de IR y la cromatografía en capa delgada, en cada caso de acuerdo con el método descrito por W. Mohler y A. Söder, *Arzneimittelforschung (Drug Res.)* volumen 21, 1159, 1177 (1971) confirman la identidad del producto del procedimiento.

10 19-34) De acuerdo con el modo de trabajo del Ejemplo 18 se preparan las oxoalcoholxantinas descritas en los Ejemplos 2-8 y 10-16 así como las siguientes oxoalcoholxantinas, y se identifican de igual manera que en el Ejemplo 18.

15 Punto de fusión

1-(2-metil-3-oxo-butil)-3,7-dimetilxantina	203-205°C.
1-(2-etil-3-oxo-butil)-3,7-dimetilxantina	200-205°C.

20 35) 100 ml de una solución nutriticia, que contiene 1,0% de glucosa, 0,4% de peptona de caseína, 0,4% de extracto de carne, 0,1% de extracto de levadura, 0,1% de extracto de hígado y 0,25% de cloruro de sodio, y tiene un valor de pH de 7,2, son inoculados en un matraz, que posee una capacidad de 300 ml, con *Flavobacterium dehydrogenans* FHP 673 (ATCC 13930) y son agitados

25
28-8-73

416696



a 30°C durante 18 horas. De este cultivo previo se inoculan 3 ml sobre un cultivo principal que posee la misma composición y éste se agita durante 30 horas a 30°C sobre una máquina sacudidora con 220 rpm y una amplitud de 5 cm. A continuación se añaden 100 mg de 1-(5-hidroxi-hexil)-3,7-dimetilxantina, disueltos en 2 ml de metanol. Después de un período de cultivo adicional de 21 horas se interrumpe la operación de cultivo, el producto de reacción se aísla mediante extracción con cloruro de metileno y se ensaya por cromatografía en cuanto al grado de pureza. Se obtienen 98,7 mg de 1-(5-oxo-hexil)-3,7-dimetilxantina (= 98% de la teoría) de punto de fusión 105°C.

36) Se cultiva previamente *Bacillus sphaericus* FHP 582 (ATCC 21891) igual que en el Ejemplo 35. La operación de cultivo principal se lleva a cabo asimismo tal como se indica en el Ejemplo 35, pero la adición de 1-(5-hidroxi-hexil)-3,7-dimetilxantina se efectúa ya tras haber transcurrido 8 horas. Después de 16 horas más se termina la operación de cultivo, y el grado de transformación es de 70%.

37) La operación de cultivo y la reacción se llevan a cabo tal como se indican en el Ejemplo 36, pero con *Arthrobacter simplex* FHP 584 (ATCC 6946) en calidad de microorganismo. El grado de transformación es

416696



de 50%.

5 38) La operación de cultivo y la reacción se llevan a cabo tal como se indica en el Ejemplo 36, pero con *Corynebacterium hoagii* FHP 611 (ATCC 7005) en calidad de microorganismo. El grado de transformación es de alrededor de 30%.

10 39) Se cultiva previamente *Pseudomonas testosteroni* FHP 1343 (ATCC 11996) tal como se describe en el Ejemplo 35. A continuación se inoculan con 3 ml del cultivo previo antes descrito 100 ml de solución nutritiva de un cultivo principal, que contiene 1% de grano grueso de soja, triturado, 1% de glucosa y 0,25% de cloruro de sodio y tiene un valor de pH de 7,0, y se agita durante 48 horas del modo que se indica en el Ejemplo

15 35. Después de haber añadido 100 mg de 1-(5-hidroxi-hexil)-3,7-dimetilxantina, disueltos en 2 ml de metanol, se agita durante 23 horas más. Después de haberse interrumpido la operación de cultivo el análisis por cromatografía indica un grado de transformación de 98%.

20 40) La realización de la operación de cultivo se efectúa igual que en el Ejemplo 39, pero se añadieron 200 mg de 1-(5-hidroxi-hexil)-3,7-dimetilxantina en forma sólida. El grado de transformación es de 100%.

25 41) El modo de trabajo es igual que en



416696

5 el Ejemplo 39, pero se efectúa la adición de 600 mg de 1-(5-hidroxi-hexil)-3,7-dimetilxantina en 2 ml de metanol y el tiempo de reacción es de 24 horas. El análisis por cromatografía indica un grado de transformación de 100%.

42) El modo de trabajo es igual que en el Ejemplo 39, pero con adición de 1000 mg de 1-(5-hidroxi-hexil)-3,7-dimetilxantina en 2 ml de metanol. Después de 24 horas el grado de transformación es de 80%.

10 43) Modo de trabajo como en el Ejemplo 39, pero con la adición de 100 mg de 7-(5-hidroxi-hexil)-1,3-dimetilxantina. El rendimiento de 1,3-dimetil-7-(5-oxo-hexil)-xantina aislada, de punto de fusión 76°C, es de 90%.

15 44) El modo de trabajo es igual que en el Ejemplo 39, pero con adición de 100 mg de 1-(3-hidroxi-butil)-3,7-dimetilxantina. El grado de transformación es de 40%. La 3,7-dimetil-1-(3-oxo-butil)-xantina obtenida, de punto de fusión 146°C, coincide en todos los datos analíticos con el preparado comparativo sintetizado.

20 45) Se deshidrogena 1-(5-hidroxi-hexil)-3,7-dimetilxantina de acuerdo con el modo de trabajo del Ejemplo 39, pero utilizando *Aspergillus oryzae* FHP 1034 (ATCC 20368).

25 46) Un aparato fermentador de 5 litros

416696



de contenido total con tubería de introducción de aire y mecanismo agitador es cargado con 2 litros de una solución nutritiva, tal como se especifica en el Ejemplo 35, y se esteriliza durante 20 minutos a 121°C. Después de la esterilización es inoculado con 100 ml de un cultivo previo de *Flavobacterium dehydrogenans* FHP 673 (ATCC 13930) que había sido cultivado previamente del modo indicado en el Ejemplo 35. Durante un tiempo de cultivo de 18 horas se efectúa la operación de cultivo a 30°C con una velocidad de agitación de 300 rpm y haciendo pasar una cantidad de aire de 0,8 V/V.M (volumen de aire/volumen de líquido por minuto). A continuación se añaden 10 g de 1-(5-hidroxi-hexil)-3,7-dimetilxantina, disueltos en 100 ml de metanol, y se cultiva durante 24 horas más. La deseada 3,7-dimetil-1-(5-oxo-hexil)-xantina resulta con un rendimiento de 95%.

47) Un aparato fermentador es cargado, tal como se describe en el Ejemplo 46, con una solución nutritiva de acuerdo con el Ejemplo 39, y es inoculado con un cultivo previo de 24 horas de edad de *Mucor griseocyanus*, que había sido desarrollado tal como se indica en el Ejemplo 39. Después de 48 horas se añaden 5 g de 1-(5-hidroxi-hexil)-3,7-dimetilxantina, disueltos en 100 ml de metanol, y se cultiva durante 24 horas más.

28-6-73

416696



El análisis por cromatografía indica un grado de transformación de 100% en 3,7-dimetil-1-(5-oxo-hexil)-xantina.

48) - 67) De acuerdo con el modo de trabajo del Ejemplo 35 se prepararon con el cultivo allí indicado las oxoalcoholxantinas citadas en los Ejemplos 2-5 y 7-17, así como las siguientes oxoalcoholxantinas:

		<u>Punto de fusión</u>
10	1-(7-oxooctil)-3,7-dimetilxantina	113°C
	3-(2-oxopropil)-1,7-dimetilxantina	160°C

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana, los días 12 de Julio de 1972, bajo el nº P 22 34 202.5, 20 de Enero de 1973, bajo el nº P 23 02 772.7 y 16 de Junio de 1973, bajo el nº P 23 30 741.7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

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:

25

28-6-73

- 18 -

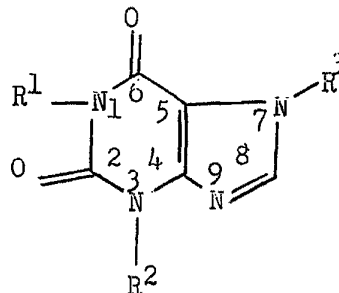
mlc

416696



1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general

5



10

en la que R¹, R² y R³ significan al menos en un caso oxoalcohilo con 3 a 8 átomos de carbono y en los casos restantes alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono, pero en donde el átomo de carbono que lleva el oxígeno oxo está separado del núcleo de xantina por al menos un átomo de carbono, caracterizado porque se someten a deshidrogenación los correspondientes compuestos hidroxialcohólicos.

15

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la deshidrogenación se efectúa mediante un compuesto de cromo de la etapa de valencia IV hasta VI, utilizándose preferiblemente 2 a 4 moles de agente de deshidrogenación por cada cadena lateral hidroxialcohólica.

25

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el agente de deshidrogenación es trióxido de cromo, preferiblemente en forma de un complejo de trióxido de cromo y dipiridina.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación

28-6-73

mg

416696



1^a, caracterizado porque la deshidrogenación se lleva a cabo con ayuda de catalizadores de deshidrogenación en presencia de oxígeno y de un disolvente inerte en las condiciones de reacción.

5

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 4^a, caracterizado porque en calidad de catalizadores se emplean metales nobles del grupo VIII del Sistema Periódico o aleaciones de estos metales, sin o con soporte.

10

6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la deshidrogenación se lleva a cabo por vía microbiológica en condiciones aerobias.

15

7^a.- Procedimiento según la reivindicación 6^a, caracterizado porque la deshidrogenación se lleva a cabo con ayuda de cepas apropiadas de bacterias, ficomicetos o ascomi cetos, preferiblemente cultivando el microorganismo, pasando por un cultivo previo, en un cultivo principal, y añadiendo la hidroxialcoholxantina a deshidrogenar, preferiblemente después de haberse terminado la fase de crecimiento.

20

8^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 6^a o 7^a, caracterizado porque en cada caso los tiempos de cultivo son de 8 a 48 horas, preferiblemente 16 a 24 horas.

25

9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones

28-6-73

- 20 -

ME

416696



ciones 6^a a 8^a, caracterizado porque la hidroxialcohol xantina a deshidrogenar es añadida en concentraciones que llegan hasta 10 g/l.

5 10^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 9^a, caracterizado porque la deshidrogenación se lleva a cabo mediante compuestos de cromo a temperaturas entre 0 y 50°C, preferiblemente entre 5 y 25°C; la deshidrogenación con oxígeno y catalizadores se lleva a cabo a temperaturas entre 20 y 120°C; y la
10 deshidrogenación por vía microbiológica se lleva a cabo a las temperaturas usuales para reacciones microbiológicas.

15 11^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 10^a, caracterizado porque son sometidos a la deshidrogenación los compuestos en los cuales el radical hidroxialcohol se encuentra en una de las posiciones 1 ó 7.

20 12^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 11^a, caracterizado porque se someten a deshidrogenación compuestos que tienen radicales metilo en posición 3 y en una de las posiciones 1 ó 7.

25 13^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 12^a, caracterizado porque se someten a deshidrogenación compuestos en los cuales el grupo hidroxil está en una de las posiciones ω , $(\omega-1)$ y

28-6-73

- 21 -

mle

416696



-7

(W-2).

14ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE OXOALCOHILXANTINAS.

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

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

Madrid, -7 JUL. 1973

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes

28-6-73

- 22 -

amE