



P-61.771

P 24 57 666.7

442837

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

Int. Cl.:

C07D/A61K

establecida en ~~6230~~ Frankfurt/Main 80, República
Federal Alemana.

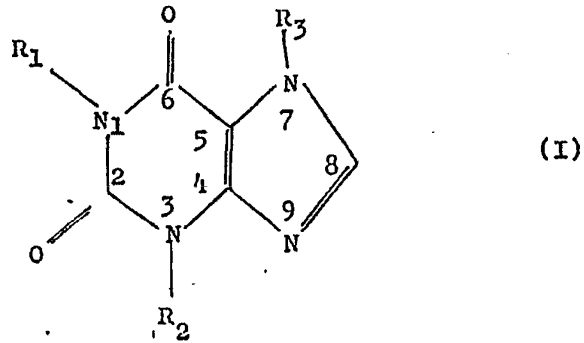
por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE
PRINCIPAL Nº 427.171, presentada el 11 de Junio
de 1974, por: Procedimiento para la producción de
oxoalquildialquilxantinas"

14.11.75

- 1 -

9 FEB 1976

Constituyen el objeto de la patente principal No 427.171 medicamentos, particularmente tales de efectos vasodilatador, con un contenido de derivados de xantina de la fórmula I



15

en la cual uno de los radicales R_1 y R_3 es un radical oxoalquilo, que se caracterizan porque uno de los radicales R_1 y R_3 es un radical oxoalquilo - preferiblemente no ramificado - con 4 a 8 átomos de carbono que de preferencia contiene el grupo ceto ($\omega-1$), es decir en la posición ($\omega-1$), y los otros dos radicales son radicales alquilo de cadena recta o ramificados con 1 a 12 átomos de carbono de los cuales por lo menos un radical alquilo contiene más de 1 átomo de carbono, y porque por lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 y R_3 tiene por lo menos 5 átomos de carbono.

20

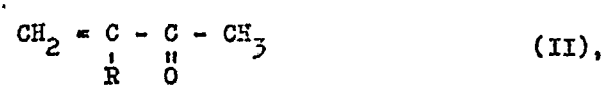
25

Constituye el objeto de la patente principal también un procedimiento para la producción de oxoalquil-dialquil-xantinas de la fórmula general (I), en la cual R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba definidos, el cual se caracteriza porque en forma en sí conocida a una temperatura elevada

14.11.75



1 a) 1,3- o 3,7-dialquilxantinas en un medio alcalino se
 hacen reaccionar con metilcetonas α,β -insaturadas de la fórmula
 general (II)



5 en la cual

R es hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de
 carbono, preferiblemente metilo o etilo, o

b) sales de metales alcalinos de las 1,3- o 3,7-dialquil-
 xantinas, preferiblemente en solución acuoso-orgánica, se hacen
 10 reaccionar con halogenuros de oxoalquilo de la fórmula general
 (III)



en la cual.

A es un grupo alquilenos- preferiblemente no ramificado -
 15 con 2 a 6 átomos de carbono y

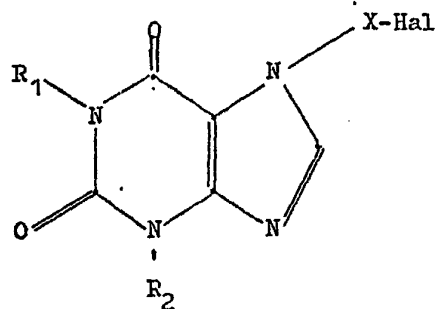
Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente, de bromo o
 cloro, o

c) sales de metales alcalinos de las 1-oxoalquil-3-alquil-
 xantinas o 3-alquil-7-oxoalquil-xantinas en solución preferible-
 20 mente acuoso-orgánica se hacen reaccionar con halógenuros de
 alquilo o sulfatos de dialquilo de cadena recta o ramificados,
 o

d) 7-(ω -halogenoalquil)-1,3- o 1-(ω -halogenoalquil)-3,7-
 25 dialquilxantinas de las fórmulas generales (IV y V), respecti-
 vamente,



1

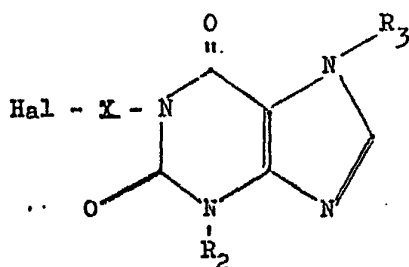


(IV),

5

respectivamente,

10



(V),

en cuyas fórmulas

X representa un grupo alquileo preferiblemente de cadena recta con 2 a 5 átomos de carbono y

15

Hal tiene el significado arriba indicado,

se hacen reaccionar con un éster de ácido-acético de álcali, preferiblemente de sodio, y se somete el producto de reacción a un desdoblamiento de cetona, o

20

e) homólogos de la teobromina, en los cuales por lo menos un grupo metilo está reemplazado por un grupo alquilo con por lo menos 2 átomos de carbono, en solución acuoso-orgánica, se hacen reaccionar con β-dialquilamino-etil-metil-cetonas, en las cuales los grupos alquilo contienen cada uno 1 o 2 átomos de carbono.

25

Además, constituyen el objeto de la patente principal también los compuestos de la fórmula general (I), en los cuales



1 R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba definidos.

Ahora se ha encontrado que tambien tales compuestos, en los cuales uno de los dos radicales R_1 y R_3 es hidrógeno, tienen a una baja toxicidad un buen efecto vasodilatador .

5 Por consiguiente, constituyen el objeto de la presente invención medicamentos que se caracterizan por un contenido de oxoalquil-monoalquilxantinas de la fórmula general (I), en la cual uno de los radicales R_1 y R_3 es hidrógeno y el otro un radical oxoalquilo - preferiblemente no ramificado - con 4 a 8
10 átomos de carbono que, de preferencia, contiene el grupo ceto en la posición ($\omega-1$). El radical en la posición 3 es un radical alquilo de cadena recta o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono, teniendo por lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 y R_3 por lo menos 5 átomos de carbono. Por consiguiente, el radical en la posición 3 puede contener p.ej. más de 2 átomos de
15 carbono. Convenientemente, el radical oxoalquilo no está ramificado y tiene 5 a 8 átomos de carbono.

Constituyen el obejto de la invención tambien las oxoalquil-monoalquilxantinas y un procedimiento para su producción que se
20 caracteriza porque en forma en sí conocida a una temperatura elevada

a) monoalquilxantinas en un medio alcalino se hacen reaccionar con metilcetonas α, β -insaturadas de la fórmula general (II), en la cual R es hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de
25 carbono, preferiblemente metilo o etilo, o



- 1 b) sales de metales alcalinos de las 3-alkilxantinas, pre-
feriblemente en solución acuoso-orgánica, se hacen reaccionar
con halogenuros de oxoalquilo de la fórmula general (III), en
la cual A es un grupo alquileo - preferiblemente no ramificado -
5 con 2 a 6 átomos de carbono y Hal un átomo de halógeno, prefe-
riblemente de bromo o cloro, o
- c) 1- o 7-(ω -halogenoalquil)-3-alkil-xantinas de las fór-
mulas generales IV y V, respectivamente, en las cuales X repre-
senta un grupo alquileo - preferiblemente de cadena recta -
10 con 2 a 5 átomos de carbono y Hal tiene el significado arriba
indicado, se hacen reaccionar con un éster α ácido-acético de
álcali, preferiblemente de sodio, y se somete el producto de
reacción a un desdoblamiento de cetona, o
- d) una 3-alkilxantina, vale decir, que contiene hidrógeno
15 en las posiciones 1 y 7, en solución acuoso-orgánica, se hace
reaccionar con β -dialquilaminoetil-metil-cetonas, en las cuales
los grupos alquilo contienen cada uno 1 o 2 átomos de carbono.
El radical etileno del grupo β -dialquilaminoetilo de estas ce-
tonas también puede contener todavía radicales laterales al-
20 quilo con en total hasta 4 átomos de carbono. De importancia
es tan sólo el hecho de que entre el grupo carbonilo y el grupo
dialquilamino existen dos átomos de carbono solamente.

25 El modo de proceder c), por consiguiente, conduce a com-
puestos en los cuales entre el grupo ceto y el átomo de nitró-
geno existen todavía por lo menos 3 átomos de carbono.



1 Las reacciones mencionadas son llevadas a cabo en forma
en si conocida, por lo general a una temperatura de 50 a 150°C,
preferiblemente de 60 a 120°C, eventualmente bajo una presión
elevada o reducida, pero usualmente a la presión atmosférica.

5 La sustancias individuales de partida pueden ser empleadas
en cantidades estequiométricas o - por razones económicas -
tambien en cantidades no estequiométricas. En el caso del modo
operativo b), las sales de metales alcalinos pueden ser aplica-
das en estado acabado, pero ventajosamente se las producen en
10 la mezcla de reacción. En la reacción de la cetona no ramifi-
cada según el modo operativo a), con ventaja especial puede
trabajarse en aminas orgánicas terciarias, tal como trimetil-
amina, trietilamina, dimetilaminas, y piridina en vista de que entonces
se simplifica esencialmente la elaboración. De otra manera, en
15 el modo operativo a), ventajosamente se trabaja con álcalis
fuertes en solución acuoso-orgánica. El desdoblamiento de ce-
tona en el modo operativo c) es realizado de la manera usual.

Como disolventes apropiados entran en consideración com-
puestos miscibles con agua, p.ej. metanol, etanol, propanol,
20 isopropanol o los diversos butanoles, acetona, piridina, alco-
holes polivalentes, tales como etilenglicol; además, éteres
monometil- y etílicos de etilenglicol, lo mismo que formamida
y dimetilformamida.

Como sustancias especiales según el invento sean citadas
25 la 3-metil-7-(5-oxohexil)-xantina, la 1-(5-oxohexil)-3-metil-

20 NOV



1 xantina y los correspondientes compuestos (ω -1)-oxoheptilo,
oxopentilo y oxobutilo, respectivamente, (los últimos, siempre
que comprendan otro radical con por lo menos 5 átomos de car-
bono); además, los compuestos homólogos en los cuales, en la po-
5 sición 3, en lugar del radical metilo, está p.ej. un radical
etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, hexilo o decilo.

Las sustancias según el invento se distinguen por un efec-
to vasodilatador, p.ej. por un mejoramiento de la perfusión de sangre del
cerebro, a una baja toxicidad. Son bien solubles en lipoides
10 y algunas también en agua y pueden ser administradas oral y
rectalmente en forma de dosificación sólida o disuelta y al-
gunas también parenteralmente en forma disuelta. Pueden ser com-
binadas, en el medicamento, con compuestos farmacodinámicamente
eficaces ulteriores con inclusión de vitaminas. La elaboración
15 galénica en las usuales formas de aplicación, tales como so-
luciones, emulsiones, pastillas, cápsulas, grageas, suposito-
rios, granulado o formas de depósito, puede ser efectuada en
forma conocida bajo recurso a los usuales agentes auxiliares,
tales como vehículos, agentes quebrantadores, aglutinantes,
20 de hinchamiento, de recubrimiento, de lubricación, a los agentes
mejoradores del sabor, edulcorantes, agentes para obtener un
efecto de depósito o agentes solubilizantes. Substancias auxi-
liares apropiadas son p.ej. lactosa, manita, talco, albúmina
de lecho, almidón, gelatina, celulosa o sus derivados, tales
25 como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa o copolímeros hincha-

20 NOV



dores o no hinchadores apropiados. Por medio de los diluyentes que pueden ser empleados en menores o mayores cantidades, se puede tener influencia sobre la descomposición del preparado y por ende tambien sobre el desprendimiento de la sustancia activa.

5 Los compuestos según la invención son administrados p.ej. en cantidades de 0,1 mg a 125 mg/kg del peso de cuerpo, preferiblemente de 1 mg a 50 mg/kg del peso de cuerpo. Las sustancias pueden ser administradas en dosis individuales o varias dosis por día o eventualmente por infusión.

10 Convenientemente se presenta el medicamento en una forma de dosificación que contiene hasta 400 mg de sustancia activa.

Ejemplos:

1. En una solución de 5,5 g de agua, 4,4 g de metanol y 0,8 g (0,02 moles) de hidróxido de sodio, se introducen 4,16 g (0,02 moles) de 3-n-butylxantina, se calienta a 70°C, se agita durante una hora y se instilan 3,7 g (0,0206 moles) de 1-bromo-hexa-
15 nona-5 a 70°C. Se sigue agitando esta solución durante 5 horas a 70°C. Después del enfriamiento, se recogen los cristales por succión.

20 Después del lavado con 20 ml de agua y 20 ml de metanol, se seca en el vacío de la bomba de chorro de agua a 70-100°C. Rendimiento: 4,4 g de producto en bruto del punto de fusión de 122°C (un 72% de la teoría, calculado sobre butylxantina aplicada).

25 Se disuelven 4,3 g del producto en bruto en 15 ml de agua

20 NOV



1 y 0,86 g de hidróxido de sodio a 60°C, en la solución se dis-
tribuyen 0,5 g de carbón activo, se la agita durante 15 minu-
tos y se la filtra. El filtrado caliente de 60°C es ajustado
con ácido sulfúrico al 33% al valor pH de 9,5. Se enfria en el
5 baño de hielo, se recogen por succión los cristales precipita-
dos, se los lavan con agua hasta la condición exenta de álcali
y se los secan en el vacío de la bomba de chorro de agua a 100°C.
Rendimiento: 2,6 g de 3-butil-7-(5-oxohexil)-xantina (un 42,5%
de la teoría, calculado sobre 3-butilxantina aplicada), punto
10 de fusión: 134°C; uniforme según cromatografía de capa delgada.
2. En una mezcla de 275 g de agua, 220 g de metanol y 40 g
(1 mol) de hidróxido de sodio, se introducen bajo buena agitación
166 g (1 mol) de 3-metilxantina, se calienta a 70°C, se agita
durante aproximadamente una hora y entonces a 70°C se instilan
15 dentro de una hora 183 g (1,02 moles) de 1-bromo-hexanona-(5).
Al cabo de aproximadamente media hora se forma una pasta cris-
talina espesa, pero todavía agitable. Se sigue agitando durante
otras 5 horas a 70°C, con lo que el valor pH baja lentamente y
hacia el fin de la reacción alcanza aproximadamente 5 a 7. Se
20 enfria hasta la temperatura ambiente y se recogen los cristales
por succión. Después del lavado con 500 ml de agua y 500 ml de
metanol, se seca en el vacío de la bomba de chorro de agua a
70-100°C. Se obtienen 210 g de un producto en bruto conteniendo
un 73% de 3-metil-7-(5-oxohexil)-xantina (un 88% de la teoría,
25 calculado sobre 3-metilxantina reaccionada).



20

1 205 g del producto en bruto son disueltos en 1000 ml de
agua y 40 g de hidróxido de sodio a 60°C, mezclados con 13 g
de carbón activi, agitados durante 15 minutos y filtrados. El
filtrado caliente de 60°C es ajustado en el transcurso de una
5 hora con aproximadamente 97 g de ácido sulfúrico al 33% al va-
lor pH de 9,5. Se agita todavía durante una hora a 60°C, se
recogen por succión los cristales precipitados, se los lavan
con agua hasta su condición exenta de álcali y se los secan en
el vacío de la bomba de chorro de agua a 100°C.

10 El rendimiento asciende a 125 g de 3-metil-7-(5-oxohexil)-
xantina = un 48% de la teoría, calculado sobre 3-metilxantina
aplicada, punto de fusión 217°C.

 Por acidificación con ácido sulfúrico ulterior hasta un
valor pH de aproximadamente 4 y por subsiguiente purificación,
15 de la lejía madre es obtenido todavía un 5% ulterior.

 Después de la administración intraduodenal, el compuesto
produjo un aumento manifiesto y duradero de la hiperemia del
cerebro en el gato narcotizado, el cual supera en un múltiplo
a aquél producido por etilendiamina de teofilina. En una ad-
ministración intraperitoneal al ratón, el compuesto es también substan-
cialmente más tolerable. La dosis letal DL₅₀ en ratones es de
1000 a 1500 mg/kg, mientras que aquella de etilendiamina de
teofilina asciende a 217 mg/kg.



La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 6 de Diciembre de 1974, bajo el Nº P 24 57 666.7, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10 - REIVINDICACIONES -

15 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20 1ª.- Medicamentos, particularmente tales con efecto vasodilatador, con un contenido de derivados de xantinas de la fórmula

25

14.11.75



5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 6 de Diciembre de 1974, bajo el Nº P 24 57 666.7, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 427.171, presentada el 11 de Junio de 1974, por: "Procedimiento para la producción de oxoalquil-dialquilxantinas", cuyas mejoras se refieren a la producción de compuestos de la fórmula general I,

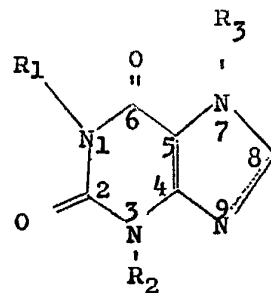
25

4.3.76

- 13 -



12



(I)

5

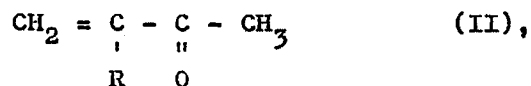
en la cual uno de los radicales R_1 y R_3 es un radical oxoalquilo - preferiblemente no ramificado - con 4 a 8 átomos de carbono que, de preferencia, contiene el grupo ceto en la posición ($\omega - 1$), y cuyos compuestos

10 contienen radicales alquilo de cadena recta a ramificado con 1 a 12 átomos de carbono, teniendo por lo menos uno de los radicales R_1 , R_2 y R_3 por lo menos 5 átomos de carbono, caracterizadas porque en forma en sí conocida a una temperatura elevada

15

a) en lugar de 1,3- o 3,7-dialquilxantinas, ahora 3-mono alquilxantinas en un medio alcalino se hacen reaccionar con metilcetonas α , β -insaturadas de la fórmula general

II



20

en el cual R es hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo o etilo, o

b) en lugar de sales de metales alcalinos de las 1,3- o 3,7-dialquilxantinas, ahora tales de las 3-monoalquil xantinas, preferiblemente en solución acuoso-orgánica,

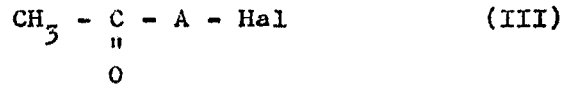
25

4.3.76



12

se hacen reaccionar con halogenuros de oxoalquilo de la fórmula general III



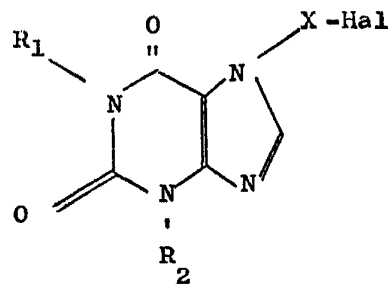
5 en la cual

A es un grupo alquileo - preferiblemente no ramificado - con 2 a 6 átomos de carbono y

Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente de bromo o cloro, o

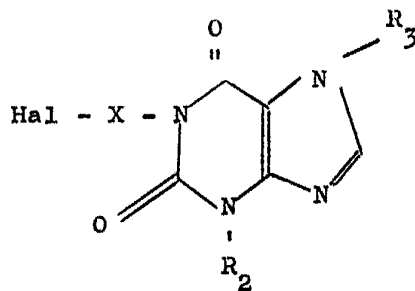
10 c) en lugar de 1- o 7-(ω-halogenoalquil)-1,3- o 3,7-dialquilxantinas, ahora las correspondientes 3-monoalquilxantinas de las fórmulas generales IV y V, respectivamente,

15



(IV)

20



(V),

25 en cuyas fórmulas X representa un grupo alquileo - prefe-



12

5 riblemente de cadena recta - con 2 a 5 átomos de carbono y Hal tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con un éster acetoacético de álcali, preferi-
blemente de sodio, y se somete el producto de reacción
a un desdoblamiento de cetona, o
d) en lugar de homólogos de la teobromina en los cuales por lo menos un grupo metilo está reemplazado por un grupo alquilo con por lo menos 2 átomos de carbono, una 3-monalquilxantina en solución acuoso-orgánica se hace reaccionar con β -dialquilaminoetilmetil-cetonas en las cuales los grupos alquilo contienen cada uno 1 o 2 átomos de carbono.

15 2a.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizadas porque la reacción según la forma de realización a) se lleva a cabo en presencia de aminas orgánicas, preferiblemente piridina.

20 3a.- Mejoras de acuerdo con las reivindicaciones 1a y 2a, caracterizadas porque la reacción según la forma de realización a) se lleva a cabo en un medio fuertemente alcalino en solución acuoso-orgánica.

25 4a.- Mejoras de acuerdo con las reivindicaciones 1a a 3a, caracterizadas porque según la forma de realización c) se producen compuestos en los cuales el grupo oxoalquilo tiene al menos 3 átomos de carbono entre el grupo ceto y el átomo de nitrógeno del anillo de xanti



na.

5 5a.- Mejoras de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1a a 4a, caracterizadas porque el procedimiento se realiza a una temperatura de 50 a 150, preferiblemente 60 a 120°C.

10 6a.- Mejoras de acuerdo con las reivindicaciones 1a a 5a, caracterizadas por producirse compuestos en los cuales el radical oxoalquilo no está ramificado y tiene 5 a 8 átomos de carbono.

10 7a.- Mejoras de acuerdo con las reivindicaciones 1a a 6a, caracterizadas por producirse compuestos en los cuales el radical R₂ tiene más de 2 átomos de carbono.

15 8a.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N^o 427.171, PRESENTADA el 11 de JUNIO de 1974, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE OXOALQUILDIALQUILXANTINAS".

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

20

25

4.3.76

- 17 -

12 MAR 1976



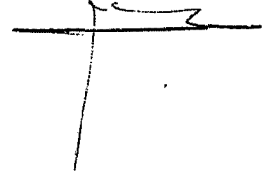
Esta Memoria consta de dieciocho hojas es
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 MAR. 1976

5

P.A.
~~Fernando de Elizaburu~~
Por Poder.

10



15

20

25

4.3.76

JMM/.

- 18 -

