

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ES	11	NUMERO	A1
	21	443.738	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		20.12.75	

P.- 61.890

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 24 60 929.8	21.12.74		Rep.Fed.AL.

47	FECHA DE PUBLICACION	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE XANTINA"

71	SOLICITANTE (S)
	C.H. BOEHRINGER SOHN

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

73	INVENTOR (ES)
	Dr. Wilhelm Konz y Dr. Richard Reichl

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ 10 ENE. 1977

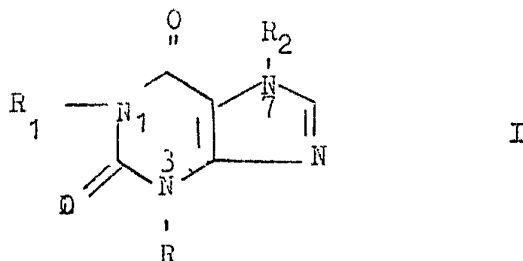
UNE A-4 MOD. 3106

**CONCEDIDA**  
UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

**POOR QUALITY**

El invento concierne a nuevos derivados de  
xantina de la fórmula general

5



así como a sus sales por adición de ácido.

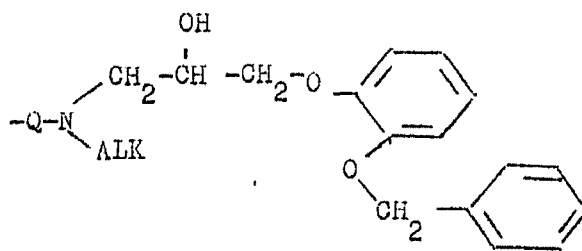
10

En esta fórmula:

R significa el grupo metilo o etilo;

R<sub>1</sub> significa el grupo metilo o etilo o el  
radical

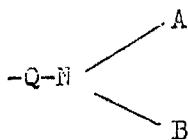
15



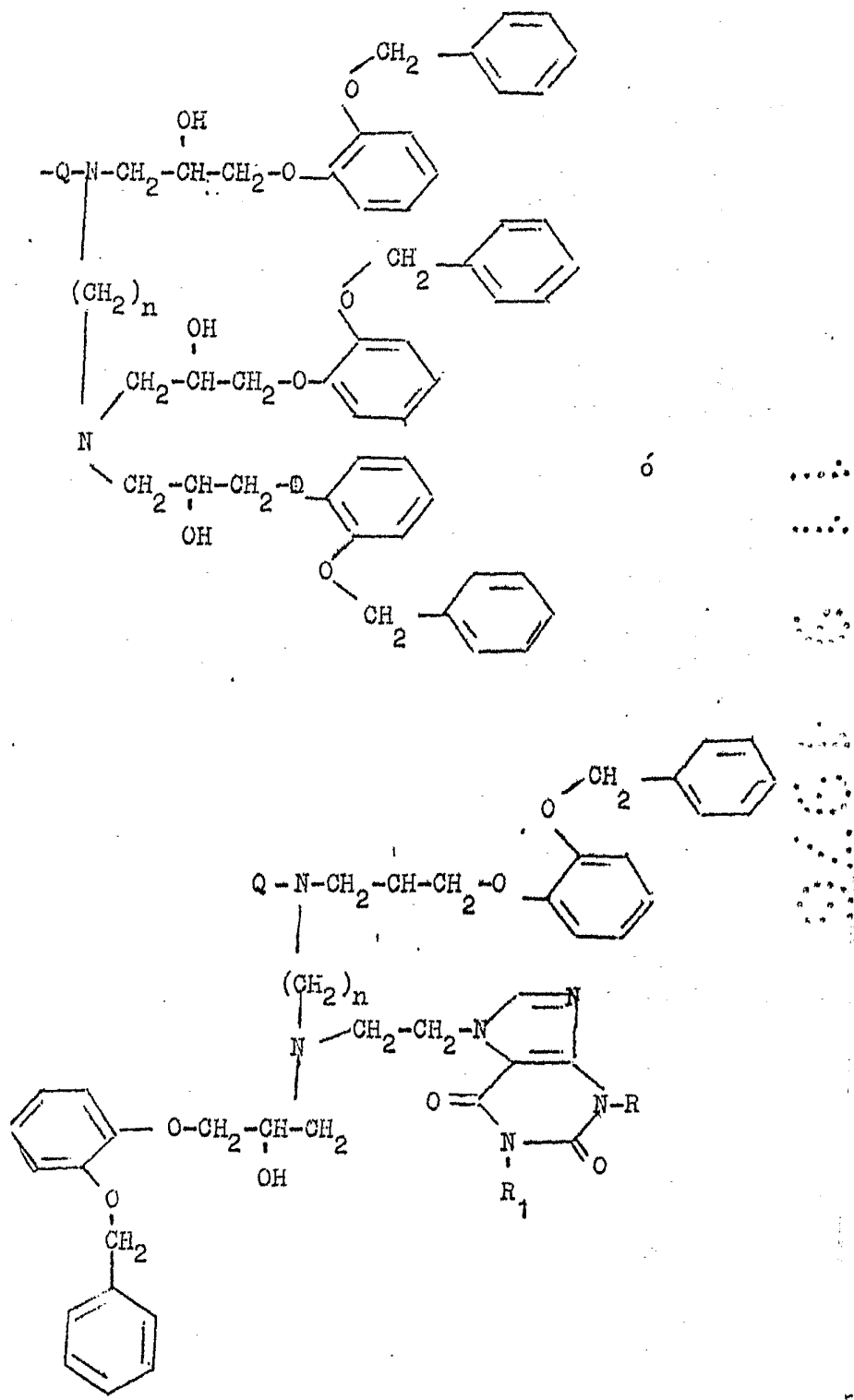
20

R<sub>2</sub> significa el grupo metilo o etilo o uno  
de los radicales

25



2.9.76



ALK significa un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono;

Q significa un grupo etilo, propilo, isopropilo o 2-hidroxi-propilo;

5 A significa un radical 3-fenoxi-2-hidroxi-propilo, estando sustituido el anillo fenilo en posición orto con hidroxilo, metoxilo, n-hexiloxilo o benciloxilo;

B significa un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, el grupo fenilo o para-metilfenilo, el grupo 3-fenil-3-hidroxiisopropilo o A; y

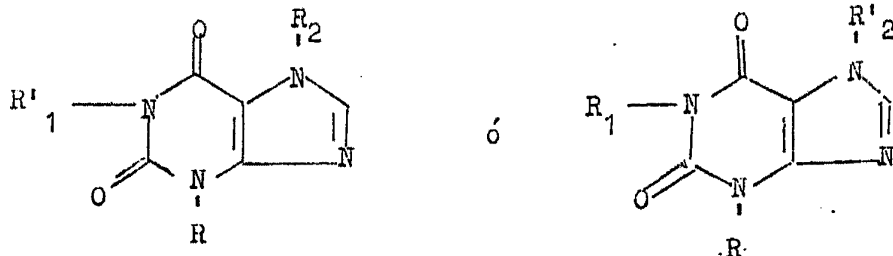
10

n significa uno de los números de 2 a 6, con la condición de que uno de los radicales  $R_1$  y  $R_2$  signifique un grupo metilo o etilo y el otro radical posea uno de los restantes significados.

15

Los nuevos compuestos pueden obtenerse por reacción de compuestos de las fórmulas generales

20



II

25

en donde cada uno de los radicales R,  $R_1$  y  $R_2$  signi-

2.9.76



(A y B tienen los significados arriba indicados); o

En el caso del procedimiento, los componentes de la reacción, eventualmente con adición de un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, xileno, mesitileno o dioxano son calentados a una temperatura de aproximadamente 160-220°C o a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es de desde aproximadamente 15 minutos hasta algunas horas y depende de los compuestos de partida empleados en cada caso. Tras enfriamiento a aproximadamente 60-80°C se añade a la mezcla de reacción un disolvente apropiado, preferiblemente un alcohol inferior, y la solución es llevada a un valor de pH de 1 mediante adición de un ácido. Después del tratamiento usual se obtienen los productos finales en general con excelentes rendimientos.

Los productos finales de la fórmula general I, así obtenidos, pueden ser transformados de modo usual en sus sales por adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración los ácidos que proporcionan sales fisiológicamente inocuas, por ejemplo hidrácidos halogenados, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido ortofosfórico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido acético, ácido metanosulfónico o toluenosulfónico, ácido succínico, ácido nicotínico, ácido ciclohexilamino

sulfónico, etc.

Los compuestos de partida de la fórmula general II también son en parte nuevos.

5           Compuestos de la fórmula II pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción de la sal sódica de una dialcoholxantina con un exceso de epíclorhidrina, con calentamiento.

10           Los nuevos compuestos de la fórmula general I o sus sales por adición de ácido dan lugar a una mejora de la circulación sanguínea periférica en el área microcircular, especialmente en una mejora de la circulación sanguínea por el cerebro. En este caso son claramente superiores, tanto en lo que se refiere a la intensidad de efecto como también a la duración del efecto, a los preparados comerciales conocidos, por ejemplo al piridin-3-carboxilato de 7-2-hidroxi-3-  
15           -(N-2-hidroxi-etil-N-metilamino)-propil7-1,3-dimetilxan7tina.

20           La dosis individual para la administración de los compuestos de la fórmula general I es, en el caso de administración por vía oral, de 10-500, preferiblemente de 50-200 mg, y la dosis diaria es correspondiente de 30-1500, preferiblemente de 150-600 mg. Para inyecciones se propone una dosificación de 5-200,  
25           preferiblemente de 10-100 mg por dosis.

Para la administración terapéutica, los agentes pueden pasar a emplearse en las formas de administración galénicas usuales. Formas de preparados apropiados son, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas o soluciones para inyección. Las tabletas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como fécula de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardada tales como carboxi-polimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

De modo correspondiente se pueden preparar grageas revistiendo núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o con el fin de evitar incompatibilidades, también la envoltura de grageas puede consistir en va-

rias capas, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

5 Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

10 Las soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos o estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiaminotetraacético y cargándolos en frascos para inyección o en ampollas.

15 Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con mayor detalle.

Ejemplo 1

20 Diclorhidrato de 7- { 3-N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-N-n-butyl-amino-2-hidroxi-1-propil} -1,3-dietilxantina.

25 5,28 g de 1,3-dietil-7-(2,3-epoxipropil)-xantina y 6,58 g de N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-N-n-butylamina, en estado bien mezclado, son mantenidos a aproximadamente 170°C durante 15 minutos. La masa fundida es enfriada a 80°C, mez-

clada a reflujo con 50 ml de alcohol absoluto, la solución es enfriada a la temperatura ambiente y llevada a pH 1 con ácido clorhídrico alcohólico. Los cristales obtenidos son filtrados con succión y lavados posteriormente con alcohol/éter en la proporción 1:3.

Rendimiento: 12,5 g = 96% de la teoría del compuesto del título de punto de fusión 144-149°C.

Análogamente al método de preparación indicado se sintetizaron los siguientes compuestos:

<Producto final del Ejemplo 1 >

Diclorhidrato de 7-{3- $\overline{N}$ - $\overline{3}$ -(orto-metoxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil $\overline{7}$ -N-(2-fenil-2-hidroxiisopropil)-amino $\overline{7}$ -2-hidroxi-1-propil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 181-183°C.

7-{2- $\overline{N}$ ,N-bis- $\overline{3}$ -(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil $\overline{7}$ -amino $\overline{7}$ -etil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 132-138°C.

Clorhidrato de 7-{2- $\overline{N}$ - $\overline{3}$ -(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil $\overline{7}$ -N-fenil-amino $\overline{7}$ -etil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 102°C.

Clorhidrato de 7-{2- $\overline{N}$ - $\overline{3}$ -(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil $\overline{7}$ -N-(para-tolil)-amino $\overline{7}$ -etil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 176-179°C.

Clorhidrato de 7-{2- $\overline{N}$ - $\overline{3}$ -(orto-benzoiloxifenoxi)-

- 2-hidroxi-1-propil-7-N-n-butyl-amino-7-etil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 176-180°C.
- Clorhidrato de 7-{2-N-3-(orto-benziloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-7-N-etil-amino-7-etil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 166-169°C.
- 5 Clorhidrato de 7-{2-N,N-bis-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-7-amino-7-etil}-1,3-dietilxantina; punto de fusión 60°C.
- Clorhidrato de 7-{2-N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-  
10 -hidroxi-1-propil-7-N-etil-amino-7-etil} 1,3-dietilxantina; punto de fusión 115-116°C.
- Clorhidrato de 7-{2-N-3-(orto-hidroxifenoxi)-2-  
-hidroxi-1-propil-7-N-etil-amino-7-etil}-1,3-dietilxantina; punto de fusión 172-176°C.
- 15 Clorhidrato de 7-{3-N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-7-N-etil-amino-7-2-hidroxi-1-propil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión: 148-150°C.
- Clorhidrato de 7-{3-N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-  
-hidroxi-1-propil-7-N-metil-amino-7-2-hidroxi-1-propil}  
20 -1,3-dietilxantina; punto de fusión: 114-116°C.
- Clorhidrato de 7-{3-N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-  
-hidroxi-1-propil-7-N-metil-amino-7-2-hidroxi-1-propil}  
-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 172-175°C.
- Tartrato de 1-{3-N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-  
25 droxi-1-propil-7-N-metil-amino-7-2-hidroxi-1-propil}

- 3,7-dimetilxantina; punto de fusión 90°C (con descomposición).
- 5 Tartrato de 1- $\left\{3-\text{N}-\text{N}-\text{N}-(\text{orto-benciloxifenoxi})-2\text{-hidroxi-1-propil}\right\}$ -N-n-butyl-amino-2-hidroxi-1-propil}-3,7-dimetilxantina; punto de fusión 67-68°C.
- Tartrato de 1- $\left\{3-\text{N}-\text{N}-\text{N}-(\text{orto-benciloxifenoxi})-2\text{-hidroxi-1-propil}\right\}$ -N-metil-amino-2-hidroxi-1-propil}-3,7-dietilxantina; punto de fusión: 59-64°C.
- 10 Tartrato de 1- $\left\{3-\text{N}-\text{N}-\text{N}-(\text{orto-benciloxifenoxi})-2\text{-hidroxi-1-propil}\right\}$ -N-n-butyl-amino-2-hidroxi-1-propil}-3,7-dietilxantina; punto de fusión 67-70°C.
- Clorhidrato de 1- $\left\{3-\text{N}-\text{N}-\text{N}-(\text{orto-benciloxifenoxi})-2\text{-hidroxi-1-propil}\right\}$ -N-metil-amino-1-propil}-3,7-dimetilxantina; punto de fusión 169-170°C.
- 15 Diclorhidrato de 7- $\left\{2-\text{N}-\text{N}-\text{N}-(\text{orto-n-hexiloxifenoxi})-2\text{-hidroxi-1-propil}\right\}$ -N-etil-amino-etil}-1,3-dietilxantina; punto de fusión 149-151°C.
- Oxalato de 7- $\left\{2-\text{N}-\text{N}-\text{N}-(\text{orto-n-hexiloxifenoxi})-2\text{-hidroxi-1-propil}\right\}$ -N-metil-amino-etil}-1,3-dietilxantina; punto de fusión 118-122°C.
- 20 Tartrato de 7- $\left\{3-\text{N}-\text{N}-\text{N}-(\text{orto-benciloxifenoxi})-2\text{-hidroxi-1-propil}\right\}$ -N-n-butyl-amino-1-propil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 91°C (con descomposición).
- 25 Clorhidrato de 7- $\left\{3-\text{N}-\text{N}-\text{N}-(\text{orto-benciloxifenoxi})-2\text{-}$

- hidroxi-1-propil-7-N-metil-amino-7-1-propil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 150-153°C.
- Clorhidrato de 7-{2-7-N-7-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-7-N-metil-amino-7-etil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 156-158°C.
- 5 Diclorhidrato de 7-{2-7-N-7-3-orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-7-N-7-2-7-N',N'-bis-7-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-7-amino-7-etil-7-amino-7-etil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 75-79°C.
- 10 Diclorhidrato de 7-{2-7-N-7-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-7-N-7-3-7-N',N'-bis-7-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-7-amino-7-1-propil-7-amino-7-etil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 105-110°C.
- 15 Diclorhidrato de 7-{2-7-N-7-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-7-N-7-6-7-N',N'-bis-7-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-7-amino-7-6-n-hexil-7-amino-7-isopropil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 60-65°C.
- 20 Tribomhidrato de 1,6-bis-N,N'-(1,3-dimetilxantin-7-il-etil)-N,N'-7-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil-7}-hexametildiamina; punto de fusión 125-130°C.
- 25 Diclorhidrato de 1,3-bis-{N,N'-(1,3-dimetilxantin-7-il-etil)-N,N'-7-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-

-propil<sup>7</sup>}-propilendiamina; punto de fusión: 127-  
-130°C.

5

- REIVINDICACIONES -

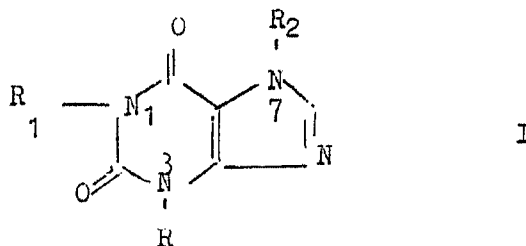
10

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

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de xantina de la fórmula general

20

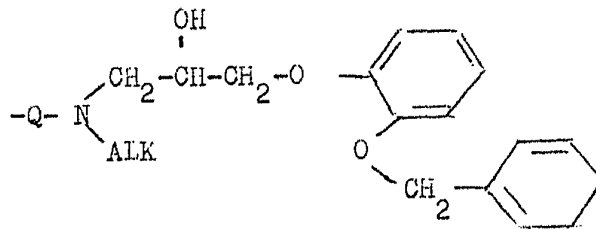


en donde R significa el grupo metilo o etilo; R<sub>1</sub> significa el grupo metilo o etilo o el radical

25

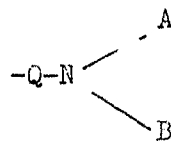
2.9.76

5

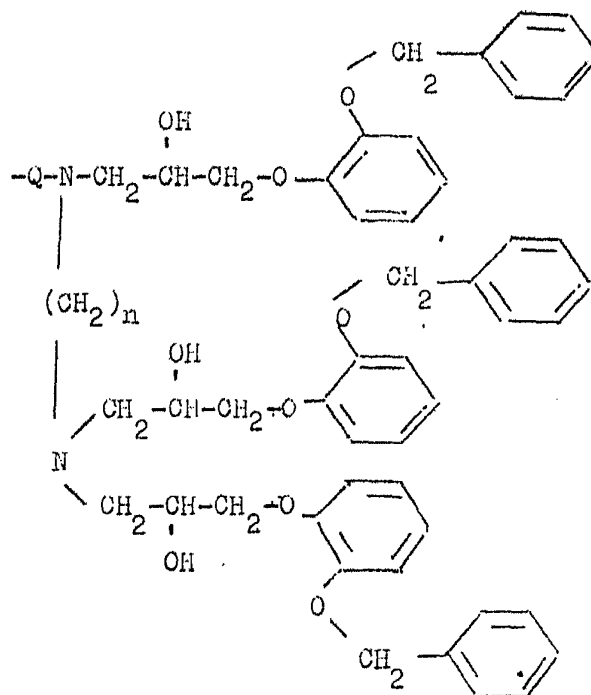


R<sub>2</sub> significa el grupo metilo o etilo o uno de los radicales

10



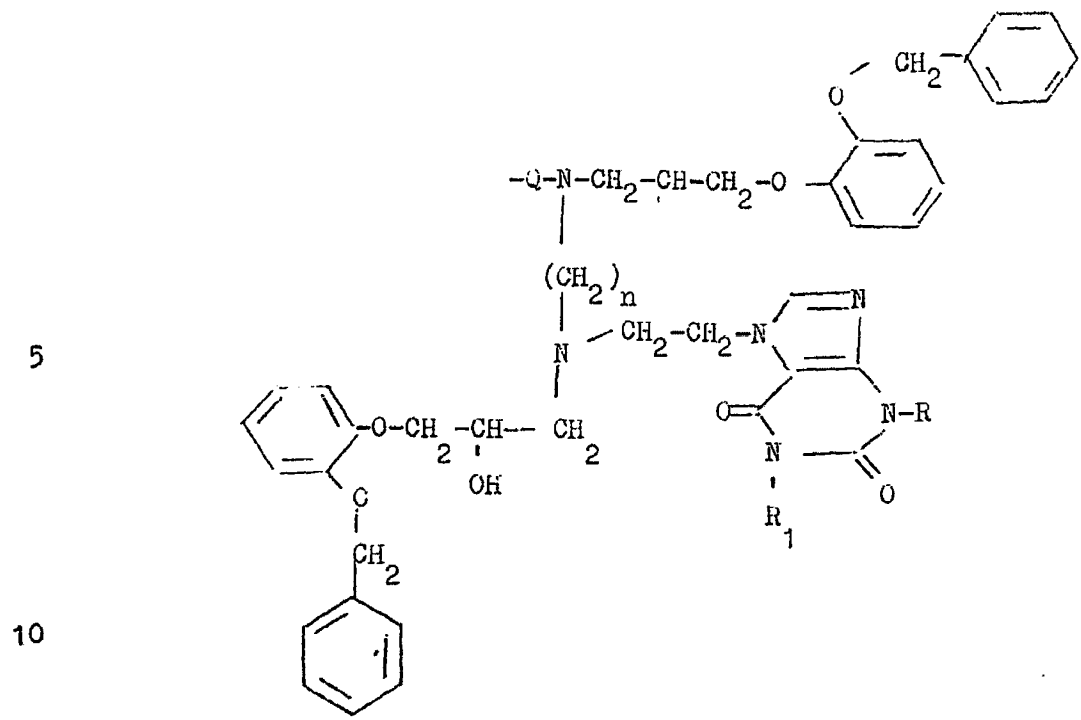
15



20

25

2.9.76

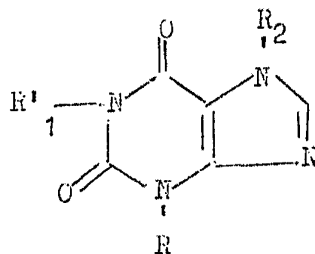


15

20

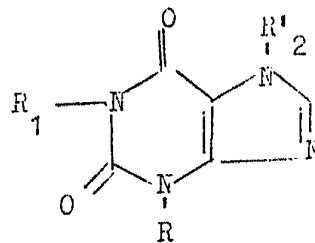
25

ALK significa un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono; Q significa un grupo etilo, propilo, iso-propilo o 2-hidroxipropilo; A significa un radical 3-fenoxi-2-hidroxipropilo, estando sustituido el anillo fenilo en posición orto con hidroxilo, metoxi, n-hexiloxi o benciloxi; B significa un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo fenilo o para-metilfenilo, el grupo 3-fenil-3-hidroxisopropilo o A; y n significa uno de los números 2 a 6, con la condición de que uno de los radicales R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> significa un grupo metilo o etilo y el otro radical posee uno de los restantes significados, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de las fórmulas generales



5

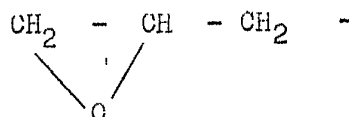
6



(II)

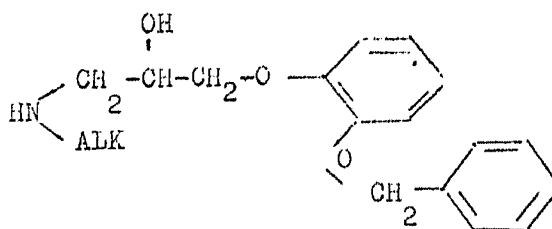
en donde los radicales R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan cada uno un grupo metilo o etilo y los radicales R'<sub>1</sub> y R'<sub>2</sub> representan la agrupación

10



en el caso de la reacción en posición 1 de la molécula de xantina con un compuesto de la fórmula

15



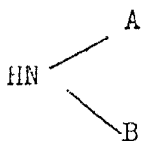
III ε.

20

(ALK significa un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono), y en el caso de la reacción en posición 7 de la molécula de xantina con un compuesto de la fórmula general

25

2.9.76



III b

5 (A y B tienen los significados arriba indicados).

2ª.- Procedimiento para la preparación  
de nuevos derivados de xantina.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria  
que antecede y para los fines que se han especifica-  
do.

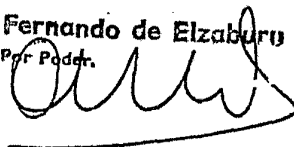
Esta Memoria consta de dieciocho hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

11. SET. 1976

P.A.

Fernando de Elzaburu  
Ppr Poder.



2.9.76  
IAG/