



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 445300	(10) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION 18.2.75	
	(22)	

PATENTE DE INVENCION



(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 25.07-554	(32) FECHA 21.2.75	(33) PAIS alemana
---	-----------------------	----------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07 D//A61A	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE XANTINA
--

(71) SOLICITANTE (S) JOHANN A. WULFING.-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Stresemannallee 6-404 Neuss República Federal Alemana.-
--

(72) INVENTOR (ES) JOACHIM GORING de nacionalidad alemana.

(73) TITULAR (ES) El mismo solicitante.
--

(74) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.
--

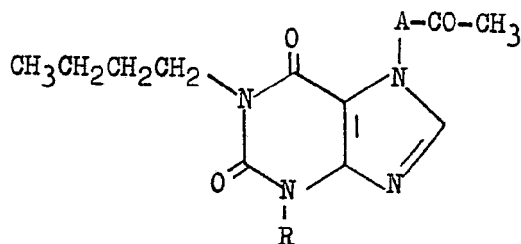


1 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuti-
cas, útiles para el tratamiento de los trastornos del siste-
ma cardiovascular, que contienen derivados de xantina, a cier-
tas xantinas nuevas y a su preparación.

5 En la memoria de las patentes de Alemania Occidental
núms. 1.233.504, 1.235.320, 932.489 y 2.234.202 y en la memo-
ria de patente suiza nº 325.292 se describen varios derivados
de xantina. Sin embargo, no se ha demostrado que ninguno de los
compuestos preparados presente propiedades anti-arrítmicas o
10 mejoradoras del flujo sanguíneo.

Ahora se ha encontrado que ciertos derivados de xanti-
na hasta ahora no preparados tienen la capacidad de aumentar
el flujo sanguíneo a través de los músculos del esqueleto y
que algunos también presentan la evidente utilidad de su acti-
15 vidad anti-arrítmica.

Por consiguiente, esta invención proporciona composi-
ciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéutica-
mente aceptable y un compuesto de fórmula (I):



(I)

25 donde A es un grupo alquileo de cadena lineal de 1 a 4 átomos
de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo metilo y R



1 es un grupo etilo o n-propilo.

En el caso más adecuado, el número total de átomos de carbono presentes en los grupos R y A juntos es superior a 3, por ejemplo 4 o 5.

5 Los grupos A adecuados son los grupos $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y similares.

Son grupos A especialmente adecuados los que contienen, 1, 2 o 3 átomos de carbono.

10 Un grupo A preferido con mucho es el grupo $-\text{CH}_2-$. Otro grupo A preferido con mucho es el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Otro grupo A preferido con mucho es el grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

Así, entre los compuestos adecuados para su inclusión en las composiciones de esta invención, se encuentran los siguientes:

- 15
- (a) 1-n-butyl-3-ethyl-7-(3-oxobutyl)xantina
 - (b) 1-n-butyl-3-ethyl-7-(1-metil-2-oxobutyl)xantina
 - (c) 1-n-butyl-3-n-propil-7-(2-oxopropil)xantina
 - (d) 1-n-butyl-3-n-propil-7-(3-oxobutyl)xantina
 - 20 (e) 1-n-butyl-3-n-propil-7-(1-metil-2-oxobutyl)xantina.

Las composiciones que contienen (a) o (c) son especialmente adecuadas para el tratamiento de las arritmias mientras que las composiciones que contienen (b) son especialmente adecuadas para aumentar el flujo sanguíneo.

25 Las composiciones de esta invención son normalmente



1 adaptadas para su administración a los seres humanos, por ejemplo en forma de composiciones orales o parenterales.

5 Los preparados orales típicos son tabletas, cápsulas, bolsitas, gránulos, polvos, suspensiones, emulsiones y soluciones. Los preparados pueden contener diluyentes, agentes li-
gantes, agentes dispersantes, agentes tensoactivos, agentes lubricantes, materiales de revestimiento, agentes aromatizantes, agentes colorantes, disolventes, agentes espesadores,
10 otros aditivos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo gelatina, lactosa, almidón, talco, estearato magnésico, aceites hidrogenados, poliglicoles y jarabes. Cuando los preparados, están en forma de tabletas o cápsulas y similares, representan dosis unitarias pre-medidas pero, en el caso de los gránulos,
15 polvos, suspensiones y similares, los preparados pueden presentarse como dosis unitarias pre-medidas o en envases de dosis múltiples de los que puede retirarse la dosis unitaria apropiada.

20 Las composiciones inyectables pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones o emulsiones en un líquido farmacéuticamente aceptable o una forma sólida o de concentrado que puede ser utilizado para preparar rápidamente una formulación inyectable.

25 Las composiciones de la invención pueden ser preparadas por métodos convencionales de mezclado, combinación, forma-



1 ción de tabletas y similares.

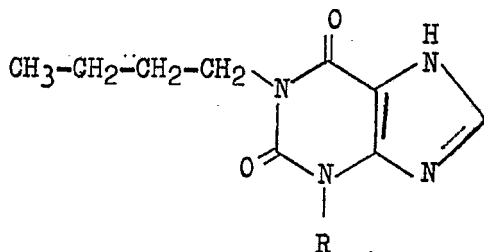
Las composiciones preferidas de la invención son composiciones administrables por vía oral, especialmente composiciones en forma de dosis unitaria como tabletas, cápsulas y similares.

En el caso más adecuado, las composiciones de esta invención son administradas una o más veces al día de manera que la dosis diaria total esté comprendida entre 1 y 1000 mg para un adulto de 70 kg, por ejemplo de 2 a 500 mg. Las dosis unitarias de acuerdo con esta invención contienen frecuentemente de 0,5 a 500 mg, por ejemplo de 1 a 250 mg.

Los compuestos de fórmula (I) son nuevos y como tales constituyen una parte importante de esta invención. Los nuevos compuestos de fórmula (I) preferidos son los descritos anteriormente como especialmente útiles para su inclusión en las composiciones de esta invención.

Esta invención proporciona también un procedimiento para la preparación de los compuestos de la misma, que consiste en:

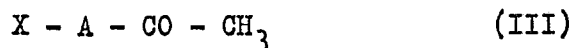
(a) hacer reaccionar una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula (II):



(II)



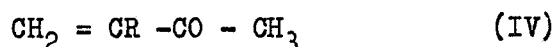
1 donde R es el definido en relación con la fórmula (I) con un
compuesto de fórmula (III):



5 donde A es el definido en relación con la fórmula (I) y X es
un átomo de cloro, bromo o yodo;

o, cuando A es un grupo $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH(CH_3)-$,

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con
un compuesto de fórmula (IV):



10 donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, en un me-
dio alcalino, a temperatura elevada.

15 Las reacciones descritas se llevan a cabo preferible-
mente a temperaturas comprendidas entre 40 y 80°C, opcional-
mente a presión elevada o reducida pero habitualmente a la pre-
sión atmosférica. Los compuestos de partida individuales pueden
ser utilizados en cantidades estequiométricas o en exceso. Las
sales alcalinas en la reacción (b) pueden ser preparadas con
antelación o en la propia reacción.

20 Los disolventes adecuados son los compuestos miscibles
con agua, preferiblemente alcoholes inferiores como metanol,
propanol, isopropanol y diversos butanoles; también acetona,
piridina, trietilamina, alcoholes polihídricos como etilengli-
cól y éter monometílico de etilenglicol o éter monoetilico de
etilenglicol.

25 Los compuestos de esta invención, no presentan normal-



1 mente valores DL_{50} inferiores a 1 g/kg por vía oral.

5 Cuando se ensayan en gatos anestesiados con ureta-
no-cloralosa, utilizando el sistema descrito en la solicitud
de patente alemana nº 2.402.908, se ha encontrado que la
1-n-butil-3-n-propil-7-(1-metil-2-oxopropil)xantina mejora
significativamente el flujo sanguíneo a través de los múscu-
los del esqueleto, a dosis comprendidas entre 4,4 y 27,9 mg/
kg/id.

10 Cuando se ensayan en cobayas anestesiadas con ureta-
no-cloralosa, se ha encontrado que las arritmias producidas
por la estimulación eléctrica del ventrículo derecho con un
voltaje creciente pueden ser reducidas por administración,
con 30 minutos de antelación, de 32 mg/kg/id de 1-n-butil-3-
etil-7-(3-oxobutil)xantina o 1-n-butil-3-n-propil-7-(1-metil-
15 2-oxopropil)xantina.

EJEMPLO 1

1-n-Butil-3-etil-7-(2-oxopropil)xantina

20 Se disuelven 41,1 g de 1-bromo-propan-2-ona en 400 ml
de etanol absoluto contenidos en un matraz de 3 bocas y 1 li-
tro de capacidad. A esta solución se añade lentamente, a la
temperatura de ebullición, una solución de 51,8 g de 1-n-bu-
til-3-etil-xantina en 300 ml de etanol. La mezcla de reacción
se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar,
25 el bromuro sódico sólido se separa por filtración y el disol-
vente se separa del filtrado por evaporación en un evapora-



1 dor rotatorio. El sólido resultante se disuelve en cloroformo
y se lava con solución 1N de sosa para extraer el material de
partida que no ha reaccionado. Se seca la fase clorofórmica,
5 se filtra y se evapora a vacío para dar un material que cris-
taliza bajo éter de petróleo/éter para dar 33,8 g de 1-n-butil-
3-etil-7-(2-oxopropil)xantina, p.f. 103°C.

Análisis:

Calculado : C, 57,52; H, 6,90; N, 19,16; O, 16,42

Encontrado: C, 57,30; H, 6,91; N, 19,11; O, 16,66

10

C, 57,34; H, 6,83; N, 19,13; O, 16,76.

EJEMPLO 2

1-n-Butil-3-etil-7-(3-oxobutil)xantina

15 En un matraz de 3 bocas y 250 ml de capacidad se intro-
ducen 16,8 g de 1-n-butil-3-etilxantina, 160 ml de metilvinil-
cetona, 160 ml de metanol y 7,5 ml de trietilamina y la mezcla
se calienta lentamente con agitación a 40-45°C. La mezcla de
reacción se mantiene a esta temperatura hasta que apenas es de-
tectable algo de 1-n-butil-3-etilxantina por cromatografía en
capa fina. Este punto se alcanza al cabo de unos 45 a 60 minu-
20 tos de reacción. La mezcla se evapora en un evaporador rotato-
rio y el material resultante se cristaliza en acetato de etilo/
éter de petróleo para dar 1-n-butil-3-etil-7-(3-oxobutil)xanti-
na, p.f. 106-107°C.

25

Análisis:

Calculado : C, 58,81; H, 7,24; N, 18,29; O, 15,67

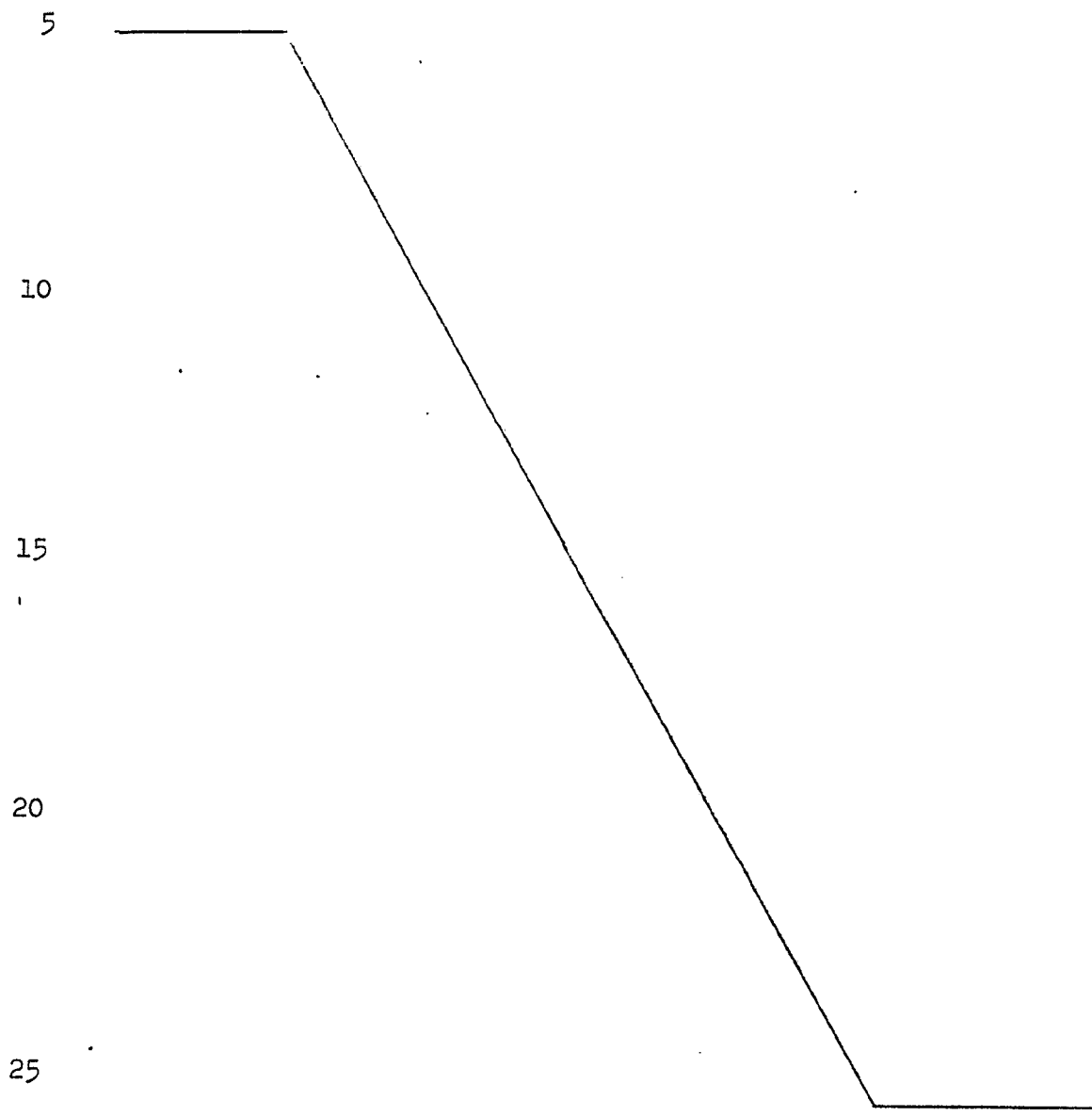
Encontrado: C, 58,67; H, 7,13; N, 18,60; O, 15,27



1

EJEMPLOS 3-6

Utilizando procedimientos análogos a los descritos,
se preparan compuestos de fórmula (I) como sigue:





1

TABLA,

Ej.	R ₂	A	Método del Ej. n.º	Punto de fusión (°C) y disolvente de cristalización	Rendimien to, %	Análisis			
						C %	H %	N %	
3	C ₂ H ₅	CH-CH ₃	1	Aceite	63	Calculado : 58,81	7,24	18,29	15,67
						Encontrado: 59,22	7,37	17,94	15,54
						59,25	7,40	17,98	15,47
4	n-C ₃ H ₇	CH ₂	1	115	72	Calculado : 58,81	7,24	18,29	15,67
				Eter/éter de petróleo		Encontrado 58,42	7,12	17,94	16,54
						58,50	7,02	17,81	16,60
5	n-C ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂	1 o 2	104-105	78	Calculado : 59,98	7,55	17,49	14,98
				Metanol/agua		Encontrado: 59,92	7,51	17,49	14,98
						59,91	7,45	17,51	15,08
6	n-C ₃ H ₇	CH-CH ₃	1	78	54	Calculado : 59,98	7,55	17,49	14,98
				Eter		Encontrado: 60,44	7,38	18,07	14,63
						60,11	7,20	17,94	14,64

15

20

25

1

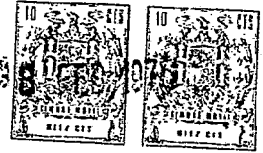
TABLA,

	<u>Ej.</u>	<u>R₂</u>	<u>A</u>	<u>Método del Ej. nº</u>	<u>Punto de fusión y disolvente de talización</u>
5	3	C ₂ H ₅	CH-CH ₃	1	Aceite
	4	n-C ₃ H ₇	CH ₂	1	115 Eter/éter de pet
10	5	n-C ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂	1 o 2	104-105 Metanol/agua
	6	n-C ₃ H ₇	CH-CH ₃	1	78 Eter

15

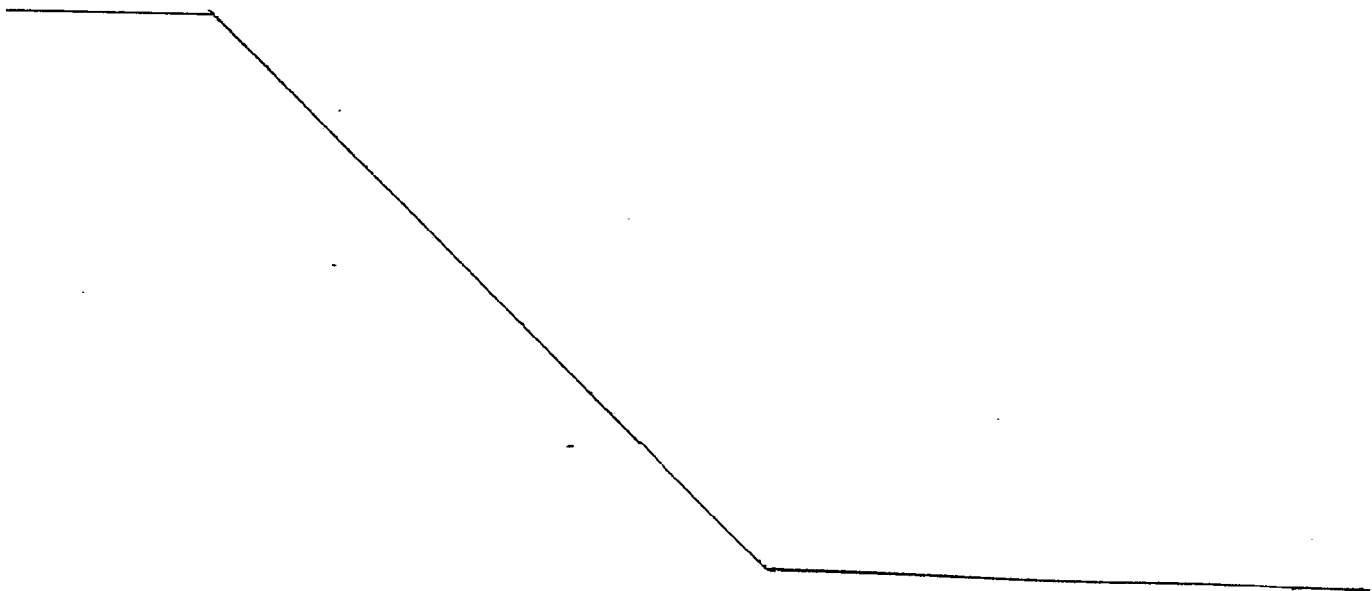
20

25



TABLA,

Método del Ej. n ^o	Punto de fusión (°C) y disolvente de cris- talización	Rendimien- to, %	Análisis				
			C %	H %	N %	O %	
1	Aceite	63	Calculado :	58,81	7,24	18,29	15,67
			Encontrado:	59,22 59,25	7,37 7,40	17,94 17,98	15,54 15,47
1	115 Eter/éter de petróleo	72	Calculado :	58,81	7,24	18,29	15,67
			Encontrado	58,42 58,50	7,12 7,02	17,94 17,81	16,54 16,60
1 o 2	104-105 Metanol/agua	78	Calculado :	59,98	7,55	17,49	14,98
			Encontrado:	59,92 59,91	7,51 7,45	17,49 17,51	14,98 15,08
1	78 Eter	54	Calculado :	59,98	7,55	17,49	14,98
			Encontrado:	60,44 60,11	7,38 7,20	18,07 17,94	14,63 14,64



196 FEB. 1970

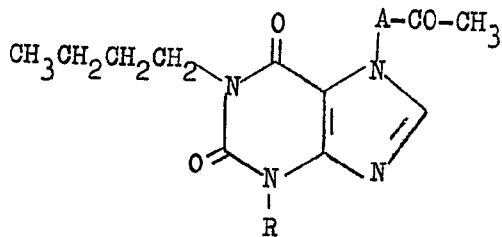
1

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de xantina de fórmula (I):

10



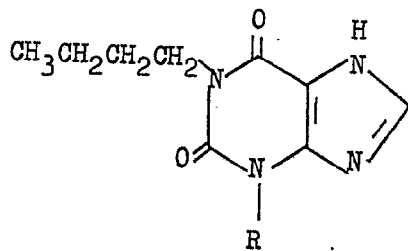
(I)

donde A es un grupo alquileo de cadena lineal de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo metilo y R es un grupo etilo o n-propilo, cuyo procedimiento consiste en:

15

(a) hacer reaccionar una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula (II):

20



(II)

donde R es el definido en relación con la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III):

25

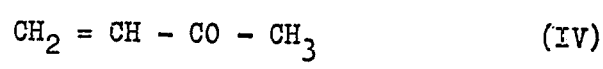




1 donde A es el definido en relación con la fórmula (I) y X
es un grupo desplazable tal como un átomo de cloro, bromo o
yodo y el carbonilo es opcionalmente protegido de forma rever-
sible, por ejemplo como cetal,

5 o, cuando A es un grupo $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH(CH_3)-$,

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con
un compuesto de fórmula (IV):



10 donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, en un me-
dio alcalino, a temperatura elevada.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, adapta-
do a la preparación de un compuesto seleccionado entre:

- 15 1-n-butyl-3-ethyl-7-(3-oxobutyl)xantina
1-n-butyl-3-ethyl-7-(1-metil-2-oxobutyl)xantina
1-n-butyl-3-n-propil-7-(2-oxopropil)xantina
1-n-butyl-3-n-propil-7-(3-oxobutyl)xantina y
1-n-butyl-3-n-propil-7-(1-metil-2-oxobutyl)xantina.

20 3. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer sobre la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
XANTINA.

25

18 FEB



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de trece páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 18 febrero 1.976

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25