

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Dopliner

(19) ES	(11) NÚMERO	(10) A1
(21)	445301	
(23)	FECHA DE PRESENTACION	
	18.2.76	

PATENTE DE INVENCION



(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NÚMERO		
P 25 07 555,	21.2.75	alemana

F.C. 21-2-1977

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<i>C07D // A61K</i>	

(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.

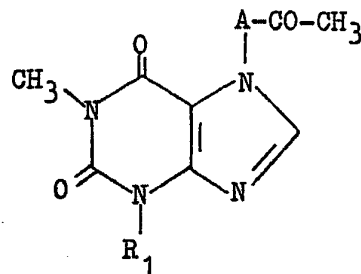
(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevos derivados de xantina útiles para el
tratamiento de los trastornos del sistema cardiovascular.

5 En la memoria de las patentes de Alemania Occiden-
tal núms. 1.233.504, 1.235.320, 932.489 y 2.234.202 y en la
memoria de la patente suiza nº 325.292 se describen diversos
derivados de xantina. Sin embargo, no se dice que ninguno de
los compuestos preparados sean útiles como agentes anti-arrít-
micos. Ahora se ha encontrado que ciertos derivados de xanti-
na hasta ahora no preparados son útiles como medicamentos pa-
10 ra el tratamiento de los trastornos del sistema cardiovascu-
lar, por ejemplo aumentando el flujo de la sangre a través
de los músculos del esqueleto y/o reduciendo o evitando la
arritmia.

15 Estos nuevos compuestos son los de fórmula (I):



(I)

20 donde A es un grupo alquileo de cadena lineal de 1 a 4 áto-
mos de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo meti-
lo y R₁ es un grupo alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo
de 2 a 6 átomos de carbono.

25 Los grupos A adecuados son los grupos -CH₂-, -CH(CH₃)-,



1 -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-,
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)- y similares. Son
grupos A especialmente adecuados los que contienen 1, 2 o 3
átomos de carbono. Un grupo A preferido con mucho es el gru-
5 po -CH₂-. Otro grupo A preferido con mucho es el grupo
-CH(CH₃)-. Otro grupo A especialmente preferido es el grupo
-CH₂-CH₂-.

Entre los grupos R₁ especialmente adecuados se encuen-
tran los grupos alquilo de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos
10 R₁ preferidos son los grupos alquilo de 3 o 4 átomos de carbo-
no como n-propilo e isobutilo, siendo especialmente adecuado
el grupo isobutilo.

Las composiciones de esta invención son normalmente
adaptadas a la administración en seres humanos, por ejemplo
15 en forma de composiciones orales o parenterales.

Los preparados orales típicos incluyen tabletas, cáp-
sulas, bolsitas, gránulos, polvos, soluciones, emulsiones y
soluciones. Los preparados pueden contener excipientes conven-
cionales en la forma habitual.

20 En el caso más adecuado, las composiciones de esta in-
vención 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, más habitualmente entre 2 y 500 mg.

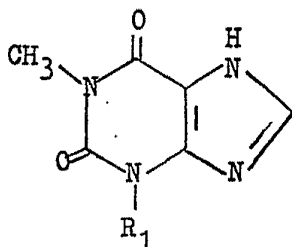
25 Normalmente los compuestos de esta invención no presen-
tan unos valores DL₅₀ inferiores a 1 g/kg por vía oral.



1 Cuando se ensayan en el modelo de gatos anestesiados
con uretano-cloralosa, descrito en la solicitud de patente
alemana nº 2.402.908, se encuentra que la 1-metil-3-isobutil-
7-(2-oxopropil)xantina es eficaz para promover el flujo san-
5 guíneo a través de los músculos del esqueleto a dosis compren-
didas entre 5 mg/kg y unos 31 mg/kg/id.

Esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de los compuestos de fórmula (I) antes definidos,
que consiste en alquilar un compuesto de fórmula (II):

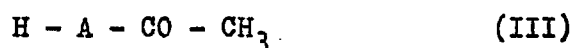
10



(II)

15

o una sal del mismo, donde R_1 es el definido en relación con
la fórmula (I), con un derivado alquilante de un compuesto
de fórmula (III):



donde A es el definido en relación con la fórmula (I).

20

Los derivados alquilantes adecuados del compuesto de
fórmula (III) son aquéllos donde el grupo H-A- responde a las
sub-fórmulas (a) o (b):



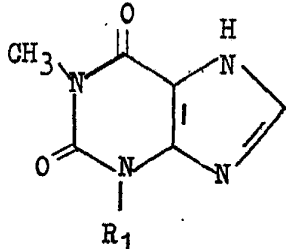
25



1 donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y Q es un grupo fácilmente desplazable por un nucleófilo. Los grupos Q adecuados son los átomos de halógeno y los grupos éster activados tales como $O-SO_2-CH_3$, $O-SO_2-C_6H_4-CH_3$ y similares.

5 Si se desea, el grupo carbonilo puede ser enmascarado o protegido durante las reacciones anteriores, por ejemplo en forma de un grupo cetal o similar, que después se convierte en un grupo carbonilo.

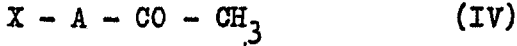
10 Un procedimiento especialmente adecuado de acuerdo con esta invención comprende la reacción de una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula (II):



(II)

15

donde R_1 es el definido en relación con la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (IV):



20

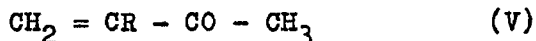
donde A es el definido en relación con la fórmula (I) y X es un átomo de halógeno tal como cloro o bromo.

Un segundo procedimiento especialmente adecuado de acuerdo con esta invención comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con una cetona de fórmula (V):

25



1



donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, en un medio alcalino, a temperatura elevada.

5

Las reacciones descritas se llevan a cabo preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 40 y 80°C, opcionalmente a presión elevada o reducida pero habitualmente a la presión 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.

10

Los disolventes adecuados son compuestos miscibles con agua, preferiblemente alcoholes inferiores como metanol, propanol, isopropanol y diversos butanoles; asimismo acetona, piridina, trietilamina, alcoholes polihídricos como etilenglicol y éter monometílico de etilenglicol.

15

La invención es ilustrada mediante los siguientes ejemplos específicos:

EJEMPLO 1

1-Metil-3-isobutil-7-(2-oxopropil)xantina

20

Se disuelven 13,7 g de 1-bromopropán-2-ona en 70 ml de etanol absoluto y la solución se introduce en un matraz de 3 bocas y 500 ml de capacidad. A esta solución se añade lentamente, a la temperatura de ebullición, una solución de 22 g de sal sódica de 1-metil-3-isobutilxantina en 200 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se calienta a reflujo du-

25



1 rante 5 horas. Después de enfriar, el bromuro sódico precipi-
tado se separa por filtración y la solución resultante se
evapora en un evaporador rotatorio. El material resultante
se disuelve en cloroformo y se lava con sosa 2N para extraer
5 cualquier material de partida que no hubiera reaccionado. La
fase clorofórmica se seca con sulfato sódico, se filtra y los
disolventes se separan a vacío para dar el material que, por
cristalización en etanol, da 10 g de 1-metil-3-isobutil-7-(2-
oxopropil)xantina, p.f. 147°C.

10 Análisis:

Calculado : C, 56,10; H, 6,52; N, 20,13; O, 17,25

Encontrado: C, 56,00; H, 6,30; N, 19,71; O, 18,00

C, 55,88; H, 6,22; N, 19,84; O, 17,96

EJEMPLO 2

15 1-Metil-3-isobutil-7-(1-metil-2-oxopropil)xantina

Se prepara el compuesto del título por el método des-
crito en el Ejemplo 1, con un rendimiento del 52 %. Después
de recristalizar en éter/éter de petróleo tiene un punto de
fusión de 104°C. El análisis da los siguientes resultados:

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

Encontrado: C, 57,33; H, 6,54; N, 19,17; O, 16,97

C, 57,40; H, 6,48; N, 19,16; O, 16,93

EJEMPLO 3

25 1-Metil-3-isobutil-7-(3-oxobutil)xantina

En un matraz de 3 bocas y 250 ml de capacidad se intro-

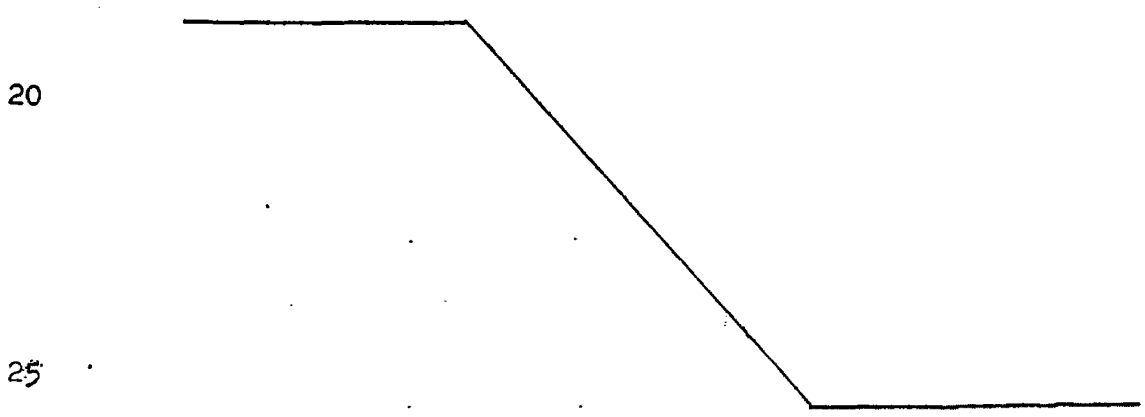


1 ducen 16,6 g de 1-metil-3-isobutilxantina, 6,3 g de metilvinil-
 cetona, 5,75 ml de trietilamina y 85 ml de metanol y la mez-
 cla se calienta lentamente a 40-45°C. La mezcla de reacción
5 se mantiene a esta temperatura durante 10 horas, al cabo de
 las cuales la reacción es prácticamente completa. Los disol-
 ventes se separan por destilación a vacío y el residuo se di-
 suelve en cloroformo. La solución se lava dos veces con solu-
 ción fría de carbonato sódico para extraer cualquier material
10 de partida que no hubiera reaccionado. Se seca la fase cloro-
 fórmica y se separan los disolventes a vacío. El material re-
 sidual se cristaliza en acetato de etilo/éter para dar 12 g
 de 1-metil-3-isobutil-7-(3-oxobutil)xantina, p.f. 111°C.

 Análisis:

 Calculado : C, 57,52; H, 6,90; N, 19,16; O, 16,42
15 Encontrado: C, 57,60; H, 6,85; N, 18,45; O, 17,08.

 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
 deberá recaer sobre las siguientes:





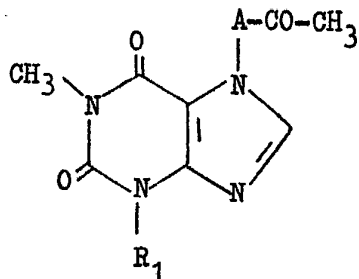
1

REIVINDICACIONES

5

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

10

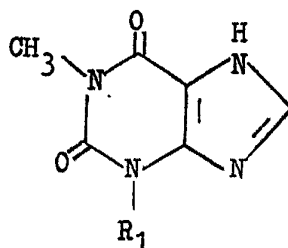


(I)

15

donde A es un grupo alquileo de cadena lineal de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo metilo y R₁ es un grupo alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo de 2 a 6 átomos de carbono; cuyo procedimiento consiste en alquilar un compuesto de fórmula (II):

20



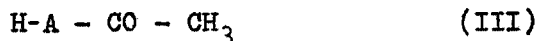
(II)

25

o una sal del mismo, donde R₁ es el definido en relación con la fórmula (I), con un derivado alquilante de un compuesto de fórmula (III):



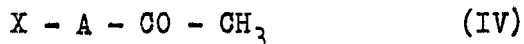
1



donde A es el definido en relación con la fórmula (I).

5

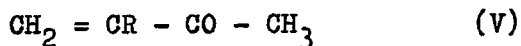
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV):



donde A es el definido en relación con la fórmula (I) y X es un átomo de halógeno como cloro o bromo.

10

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con una cetona de fórmula (V):



donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, en un medio alcalino, a temperatura elevada.

15

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde R₁ es un grupo isobutilo.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

20

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE XANTINA.

25

