



18	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	451457		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			11.9.76		

P.- 63.621

PATENTE DE INVENCION

50	PRIMORDIADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO				
	P 24 60 929.8		21-12-74		R.F.A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		443.738

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, R.F.A.

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

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

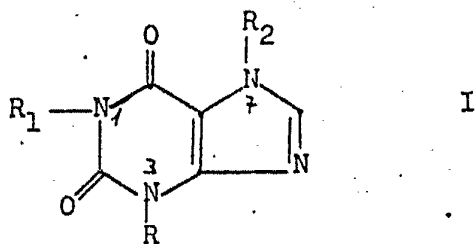
TGG.

P.- 63.621

1

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

5



así como a sus sales por adición de ácido.

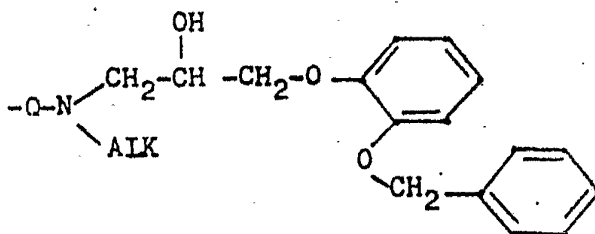
10

En esta fórmula:

R significa el grupo metilo o etilo;

R₁ significa el grupo metilo o etilo o el radical

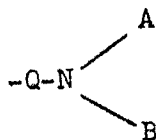
15



20

R₂ significa el grupo metilo o etilo o uno de los radicales

25



30

1

5

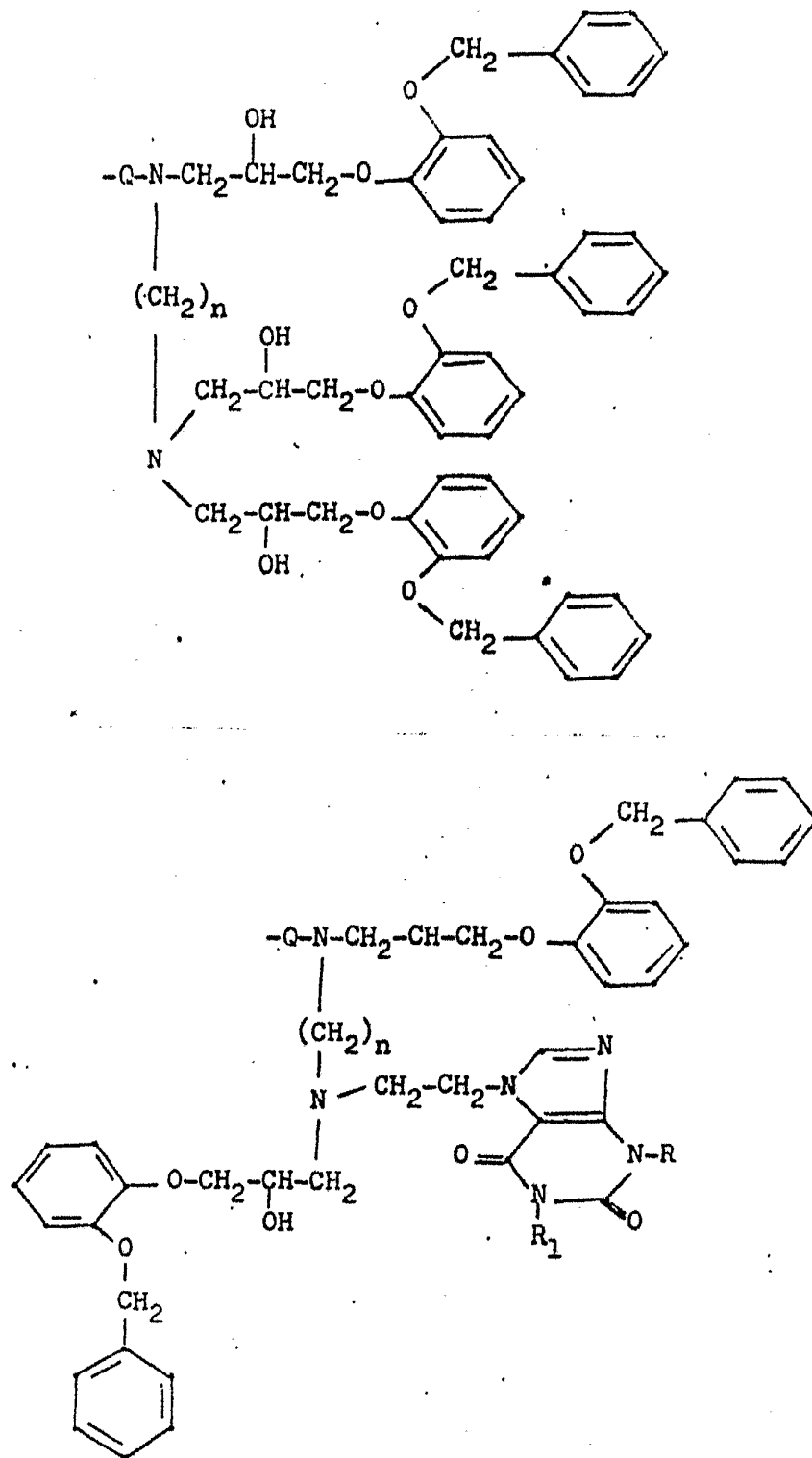
10

15

20

25

30



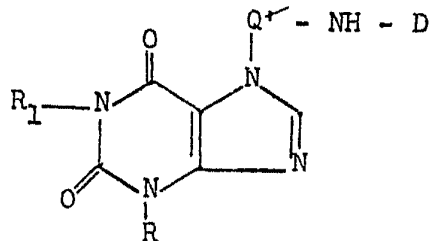
1 ALK significa un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono;
 Q significa un grupo etilo, propilo o isopropilo;
 A significa un radical 3-fenoxi-2-hidroxipropilo,
 estando sustituido el anillo fenilo en posición orto con
 5 hidroxi, metoxi, n-hexiloxi o benciloxi;

B significa un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de
 carbono, el grupo fenilo o para-metil-fenilo, 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.

Los nuevos compuestos pueden obtenerse por reac-
 ción de compuestos de la fórmula general

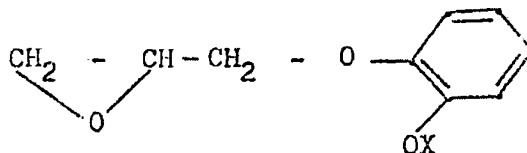
15



II

20

(D significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de 1
 a 4 átomos de carbono, el grupo fenilo o para-tolilo, un
 grupo aminoalcoholo de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo
 7-(1,3-dimetilxantínil)-etil-aminoalcoholo de 3 a 6 átomos
 25 de carbono en la cadena alcohólica) con un compuesto de la
 fórmula general



III

30

1 en donde X significa el grupo bencilo o n-hexilo.

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 5 160-220°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, pre-10 feriblemente 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.

15 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 20 nítrico, ácido sulfúrico, ácido orto-fosfórico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido acético, ácido metano sulfónico o toluenosulfónico, ácido succínico, ácido nicotínico, ácido ciclohexilaminosulfónico, etc.

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

Compuestos de la fórmula general II pueden ser preparados haciendo reaccionar la dialcoholxantina con un correspondiente cloroalcohol, intercambiando el grupo hidro-30 xi por un átomo de cloro mediante cloruro de tionilo y ha-

1 ciendo reaccionar seguidamente la cloroalcoholxantina con
una amida adecuadamente sustituida.

5 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 microcircu-
lar, especialmente en una mejora de la circulación sanguí-
nea 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 comer-
10 ciales conocidos, por ejemplo al piridin-3-carboxilato de
7-[2-hidroxi-3-(N-2-hidroxi-etil-N-metilamino)-propil]-
1,3-dimetilxantina.

15 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 correspondientemente de
30-1500, preferiblemente de 150-600 mg. Para inyecciones
se propone una dosificación de 5-200, preferiblemente de
10-100 mg por dosis.

20 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 in-
yección. Las tabletas pueden ser preparadas, por ejemplo,
25 mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxi-
liares 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 al-
gínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, agentes
30 lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o

1 agentes para lograr un efecto de liberación retardada tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

5 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 arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o con el fin de evitar incompatibilidades, también la envoltente de grageas puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

15 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.

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

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

Ejemplo 1.-

30 Clorhidrato de 7-{2-[N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil 7-N-metil-amino 7-etil]-1,3-dietilxan-

1 tina.

113 g de 1,3-dietil-7-(β -metilaminoetil)-xantina (punto de fusión 101-104°C) son bien mezclados con 114,8 g de 1-epoxipropil-2-benciloxifeniléter y son mantenidos durante 30 minutos a una temperatura entre 180 y 190°C. Se deja enfriar a 80°C la masa fundida transparente de color pardo amarillo, y se la disuelve en alcohol. La solución alcohólica es llevada a pH 1 con ácido clorhídrico alcohólico, es enfriada a la temperatura ambiente y diluída con un poco de éter absoluto. Los cristales obtenidos, tras reposar durante tres horas, son filtrados con succión a la temperatura ambiente y lavados con etanol/éter 3:1.

Rendimiento: 190,6 g = 77,7% de la teoría; punto de fusión: 85-90°C.

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

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

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

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

25 Clorhidrato de 7-{2-[N-[3-(orto-benzoiloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-N-n-butyl-amino]-etil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 176-180°C.

30 Clorhidrato de 7-{2-[N-[3-(orto-benzoiloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-N-etil-amino]-etil}-1,3-dimetilxantina; pun-

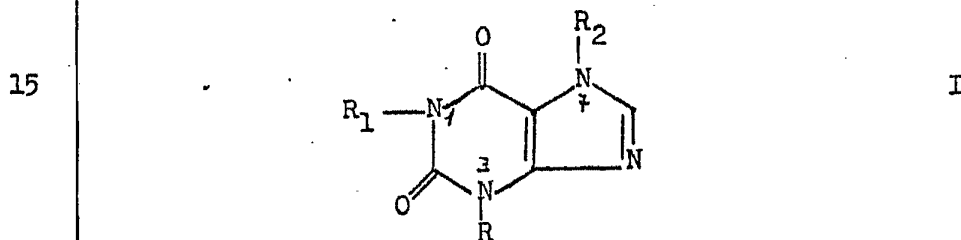
- 1 to de fusión 166-169°C.
Clorhidrato de 7-{2-[N,N-bis-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-amino]-etil}-1,3-dietilxantina; punto de fusión 60°C.
- 5 Clorhidrato de 7-{2-[N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-N-etil-amino]-etil}-1,3-dietilxantina; punto de fusión 115-116°C.
Diclorhidrato de 7-{2-[N-3-orto-n-hexiloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-N-etil-amino]-etil}-1,3-dietilxantina; punto de fusión 149-151°C.
- 10 Oxalato de 7-{2-[N-3-(orto-n-hexiloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-N-metil-amino]-etil}-1,3-dietilxantina; punto de fusión 118-122°C.
Diclorhidrato de 7-{2-[N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-N-2-[N',N'-bis-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-amino]-etil]-amino]-etil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 75-79°C.
- 15 Diclorhidrato de 7-{2-[N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-N-3-[N',N'-bis-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-amino]-1-propil]-amino]-etil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 105-110°C.
- 20 Diclorhidrato de 7-{2-[N-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-N-6-[N',N'-bis-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-amino]-6-n-hexil]-amino]-isopropil}-1,3-dimetilxantina; punto de fusión 60-65°C.
- 25 Tribromhidrato de 1,6-bis-{N,N'-(1,3-dimetilxantin-7-il-etil)-N,N'-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-hexametildiamina; punto de fusión 125-130°C.
Diclorhidrato de 1,3-bis-{N,N'-(1,3-dimetilxantin-7-il-etil)-N,N'-3-(orto-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-pro-
- 30

1 pilendiamina; punto de fusión: 127-130°C.

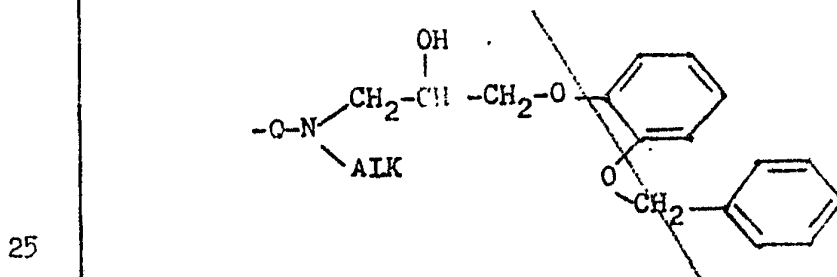
5 REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se
 10 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:

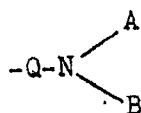
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de xantina de la fórmula general



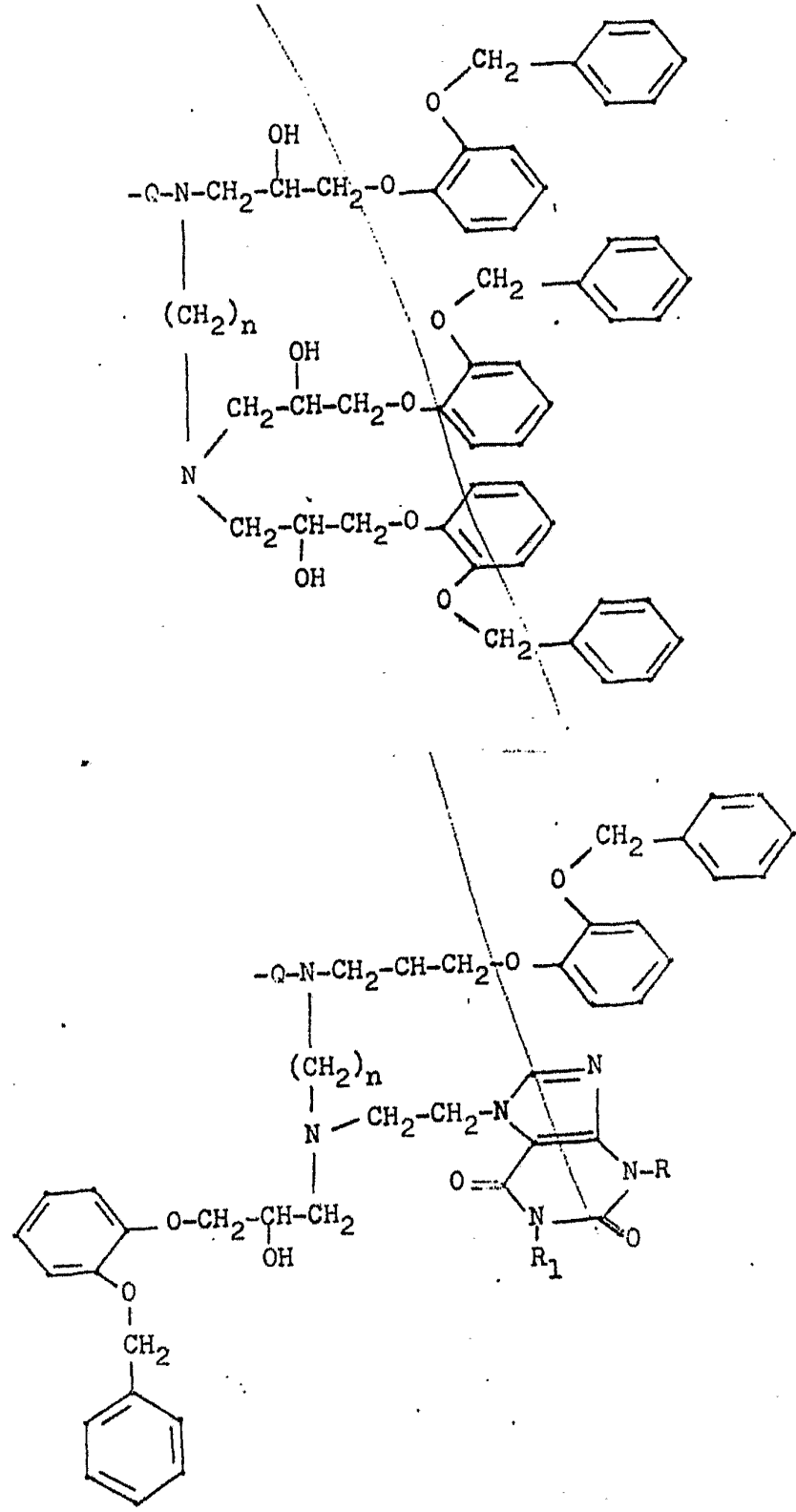
20 en donde R significa el grupo metilo o etilo; R₁ significa el grupo metilo o etilo o el radical



30 R₂ significa el grupo metilo o etilo o uno de los radicales

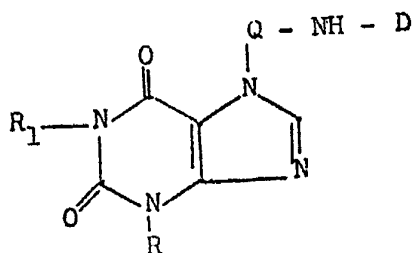


1
5
10
15
20
25
30



1 ALK significa un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono;
 Q significa un grupo etilo, propilo o isopropilo; A signifi
 ca un radical 3-fenoxi-2-hidroxipropilo, estando sustituido
 el anillo fenilo en posición orto con hidroxilo, metoxi, n-
 5 -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-hidroxiisopropilo ó A; y n significa uno
 de los números 2 a 6, con la condición de que uno de los ra
 dicales R₁ o R₂ significa un grupo metilo o etilo y el otro
 10 radical posee uno de los restantes significados, caracteri
 zado porque se hace reaccionar, durante algunos minutos has
 ta unas horas, un compuesto de la fórmula general

15

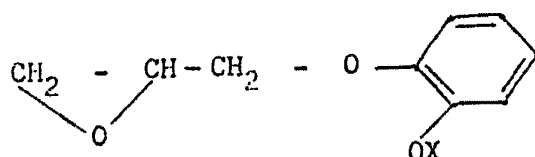


II

20

(Q' significa un grupo etilo, propilo o isopropilo y D sig
 nifica un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de 1 a 4
 átomos de carbono, el grupo fenilo o para-tolilo, un grupo
 aminoalcoholo de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo 7-(1,3-
 -dimetilxantínil)-etil-aminoalcoholo de 3 a 6 átomos de car
 25 bono en la cadena alcohólica), en un disolvente inerte a
 temperaturas entre aproximadamente 160°C y la temperatura
 de reflujo de la mezcla de reacción, con un compuesto de
 la fórmula general

30



III

1 en donde X significa el grupo bencilo o n-hexilo.

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

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

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

Madrid,

11.SER.1975

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

