



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
			14-4-1977

P.- 65.377
PAT/dr.Stm-El
6123 PH

A1 457.783 780301 A61K 31/52

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
15547/76	15-4-76	Gran Bretaña

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

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

71 SOLICITANTE (S)
DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS ROESSLER

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana

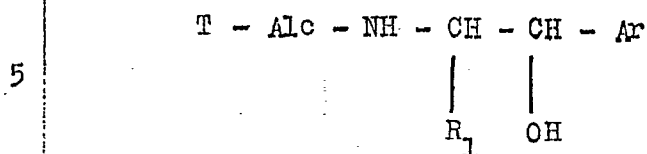
72 INVENTOR (ES)
Dr. Heribert Offermanns, Dr. Karl Heinz Klingler, Dr. Klaus Thiemer y Dr. Fritz Stroman

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

TGG.

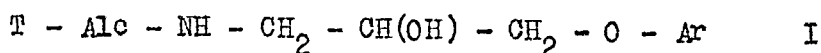
1 Es conocido que, por ejemplo compuestos de la fórmula indicada a continuación:



10 en la que T es un radical teofilinilo-(7), R₁ es hidrógeno o un grupo metilo, y Ar es un radical fenilo eventualmente sustituido con grupos hidroxilo, grupos metilo o grupos hidroximetilo, y Alc puede significar un grupo alcohileno inferior, recto o ramificado o, en el caso de que Ar sea un radical orto-dihidroxifenilo, puede significar también el grupo -CH₂-CH(OH)-CH₂-, poseen un efecto broncolítico (véase memoria de patente alemana 15 1.545.725, memoria de patente alemana 1.545.749, así como las DT-OS 2.136.643, 2.243.735 y 2.253.075).

La invención se refiere a nuevos derivados de xantina de la fórmula general

20



25

30

en la que T significa el radical teofilinilo-(7) o teobrominilo-(1), Alc significa un grupo alcohileno, recto o ramificado, de 2 a 5 átomos de carbono, que puede estar también sustituido con un grupo hidroxilo, y Ar significa un radical heterocíclico o carbocíclico, monocíclico o bicíclico condensado, aromático, no sustituido o sustituido con grupos alcoholilo de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, grupos

1 alquiniilo de 2 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxilo, gru-
pos aciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi de
1 a 6 átomos de carbono, grupos alquenoxi de 2 a 6 átomos
5 de carbono, radicales fenilo, átomos de halógeno, grupos
amino, grupos acilo de 2 a 6 átomos de carbono, grupos
aminocarbonilo, grupos ureído, grupos acilamino de 1 a 6
átomos de carbono, grupos cicloalcohilo de 3 a 8 átomos
de carbono, o grupos cicloalquenilo de 4 a 8 átomos de
10 carbono, consistiendo el radical heterocíclico, en cada
caso, en anillos individuales de 5 ó 6 miembros y pudiendo
contener de 1 a 4 heteroátomos, y a sus sales, así co-
mo a un procedimiento para su preparación.

Los compuestos de acuerdo con la invención son
15 activos farmacodinámicamente. Especialmente bloquean los
 β -receptores del sistema nervioso adrenérgico. Por ejem-
plo, desarrollan un efecto inhibitor frente a los efec-
tos circulatorios de la isoprenalina $\sqrt{1}$ -(3,4-dihidroxife-
nil)-2-isopropilaminoetanol $\sqrt{7}$. Los compuestos de acuerdo
con la invención son, por lo tanto, especialmente adecua-
dos para el tratamiento de las siguientes enfermedades:

20 Taquiarritmias, angina de pecho, perturbacio-
nes vegetativas de las funciones del corazón, hipertonia
arterial, especialmente esencial, síndrome cardíaco hi-
percinético y feocromocitoma.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención po-
seen un buen espectro terapéutico y se caracterizan por
escasos efectos secundarios. Por ejemplo, se mejora la
resorción y la duración del efecto. Además, produce, fre-
cuentemente, una mejora de la circulación sanguínea peri-
30 férica y de la circulación sanguínea cerebral.

1 En los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I, el grupo alcoholeno Alc consiste, preferentemente, en 2, 3 ó 4 átomos de carbono (grupo etileno, grupos propileno, grupos butileno, grupos

5 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$.

En el caso de que el grupo Alc sea ramificado, contiene especialmente 3, 4 ó 5 átomos de carbono (por ejemplo: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$). En la porción alcoholeno de Alc se encuentra siempre presente un grupo hidroxilo.

10

En el caso de que el radical Ar sea un radical carbocíclico, se trata del radical fenilo o naftilo (por ejemplo, del radical naftilo-(1)), del radical tetrahidronaftilo, del radical indanilo o del radical indenilo.

15

En el caso de que Ar sea un radical heterocíclico, se trata, por ejemplo, de un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros con un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, o con dos átomos de nitrógeno, o de un radical bicíclico-condensado aromático compuesto por un anillo fenilo con un anillo de 5 ó 6 miembros condensado con éste, pudiendo contener el anillo condensado con éste un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre. La unión del radical Ar con el átomo de oxígeno tiene lugar, en el caso de los anillos bicíclicos, especialmente a través de la posición 4 ó 5 del anillo fenilo. Ejemplos del radical heterocíclico Ar, el cual puede estar igualmente no sustituido o sustituido de la manera arriba indicada, son:

20

25

30 Indol, isoindol, bencimidazol, quinoleína,

- 1 dihidroquinoleína, tetrahydroquinoleína, isoquinoleína,
pirazol, tiazol; metilindol, metilisoindol, metilbencimi-
dazol, metilquinoleína, metildihidroquinoleína, metilte-
trahidroquinoleína, metilisoquinoleína, metilpirazol, me-
5 tiltiazol, dimetilindol, dimetilquinoleína, dimetilisoqui-
noleína, dimetilbencimidazol (el grupo o los grupos metilo
se encuentran, en el caso de los radicales bicyclicos,
preferiblemente en el anillo que contiene el heteroátomo).
- 10 Los sustituyentes del radical Ar poseen espe-
cialmente los siguientes significados:
Alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo,
etilo, propilo, isopropilo, butilo terciario, butilo;
alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, preferentemente vi-
15 nilo, alilo, metalilo, crotilo;
alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo propargi-
gilo;
cicloalcoholo con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos de
carbono, preferentemente ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-
20 heptilo;
cicloalquenilo con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos
de carbono, preferentemente ciclopentenilo, ciclohexeni-
lo, cicloheptenilo;
alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metoxi,
25 etoxi, propoxi, isopropiloxi, butoxi, butoxi terciario;
alqueniloxi y alquiniloxi de 2 a 5 átomos de carbono en
cada caso, por ejemplo aliloxi, metaliloxi, propargiloxi;
halógeno: preferentemente flúor, bromo o cloro;
30 acilo de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, acetilo,

- 1 propionilo, butirilo, pentanoilo, isobutirilo;
acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo acetamino, formilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, pentanoilamino;
- 5 hidroxilo o aciloxilo de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono, tal como acetoxilo, propioniloxilo, butiroxilo; aminocarbonilo ($\text{NH}_2\text{-CO-}$) o ureido ($\text{H}_2\text{N-CO-NH-}$).

Los sustituyentes R pueden ser iguales o diferentes, pudiendo contener el radical Ar varios de los sustituyentes mencionados, preferentemente uno, dos o incluso tres de los sustituyentes mencionados. En el caso de que Ar sea un anillo bicíclico-heterocíclico, entonces éste contiene preferentemente uno de los sustituyentes mencionados en la posición orto con respecto al heteroátomo y/o un grupo alcohilo en el átomo de nitrógeno eventualmente presente. El radical fenilo está sustituido especialmente en posición orto y/o para.

En el marco de la presente invención, se entienden por los compuestos de la fórmula I también los posibles estereoisómeros y compuestos ópticamente activos y mezclas de ellos, especialmente los racematos. Las mezclas de diastereoisómeros pueden ser desdobladas, de manera conocida, por ejemplo por cristalización fraccionada. Los compuestos ópticamente activos pueden ser obtenidos según los métodos usuales, por ejemplo por recristalización de sales de las bases racémicas de la fórmula I con ácidos ópticamente activos o, eventualmente, mediante utilización de productos de partida ópticamente activos en la síntesis.

30 Según las condiciones de procedimiento y según

1 los materiales de partida, se obtienen las sustancias fi-
nales de la fórmula I en forma libre o en forma de sus
sales. Las sales de las sustancias finales pueden ser
5 transformadas nuevamente en las bases, de una manera en
sí conocida, por ejemplo, con un álcali o con cambiadores
de iones. A partir de estas últimas se pueden obtener
sales por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos,
especialmente, con los que son adecuados para la forma-
10 ción de sales terapéuticamente utilizables. Como tales
ácidos se pueden mencionar, por ejemplo: hidrácidos halo-
genados, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos, ácido nítri-
co, ácido perclórico, ácidos orgánicos monocarboxílicos,
dicarboxílicos o tricarboxílicos de las series alifática,
alícíclica, aromática o heterocíclica, así como ácidos
15 sulfónicos. Ejemplos de éstos son: los ácidos fórmico,
acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, má-
lico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, fumárico,
hidroximaleico o pirúvico; los ácidos fenilacético, ben-
zoico, para-amino-benzoico, antranílico, para-hidroxi-ben-
20 zoico, salicílico o para-amino salicílico; ácido embóni-
co, los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxi-
etano sulfónico, etileno sulfónico; los ácidos halógenoben-
ceno sulfónico, tolueno sulfónico, naftaleno sulfónico o
sulfanílico o también 8-cloro-teofilina.

25 En los procedimientos más abajo indicados para
la preparación de los compuestos de acuerdo con la inven-
ción, los grupos amino que entran en reacción pueden con-
tener grupos protectores conocidos y usuales. Se trata,
en tal caso, de radicales que son fácilmente separables
30 por hidrólisis o hidrogenólisis y que con frecuencia se

1 separan ya durante la reacción. En el caso de que tales
grupos protectores no sean separables en la reacción del
procedimiento, tiene lugar entonces una separación des-
pués de la reacción. Frecuentemente, los compuestos de
5 partida contienen ya tales grupos protectores, debido a
su preparación.

Estos grupos protectores, consisten, por ejem-
plo, en grupos acilo fácilmente separables por solvólisis
o grupos separables por hidrogenación. Los grupos
10 protectores separables por solvólisis se separan, por
ejemplo, por saponificación con ácidos diluidos o median-
te sustancias básicas (carbonato de potasio, carbonato
de sodio, soluciones acuosas de álcalis, soluciones al-
cohólicas de álcalis, NH_3) a temperaturas comprendidas
15 entre 10 y 150°C, especialmente entre 20 y 100°C. Gru-
pos separables por hidrogenación, tales como radicales
 α -arilalcohilo (radical bencilo) o radicales hidroxicar-
bonilo (radical carbobenzoxi), se separan convenientemen-
te por hidrogenación catalítica en presencia de catali-
20 zadores de hidrogenación usuales, especialmente catali-
zadores de paladio, óxido de platino o también níquel Ra-
ney, en un disolvente o agente de suspensión, eventual-
mente bajo presión elevada a temperaturas comprendidas
entre 20 y 100°C, especialmente entre 40 y 80°C. Como
25 disolvente o agente de suspensión se consideran, por ejem-
plo: agua, alcoholes alifáticos inferiores, éteres cícli-
cos tales como dioxano o tetrahidrofurano, éteres alifá-
ticos, dimetilformamida, etc., así como mezclas de estos
agentes.

30 Como grupos protectores que son separables por

1 hidrogenólisis, se consideran, por ejemplo: radical bencilo, radical α -feniletilo, radicales bencilo sustituidos en el núcleo bencénico (radical para-bromobencilo o para-nitrobencilo), radical carbobenzoxi, radical carbo-
5 benzotio, radical ter.-butilhidroxycarbonilo. Ejemplos de radicales separables por hidrólisis son: radical trifluoroacetilo, radical ftalilo, radical trililo, radical para-toluenosulfonilo y similares, así como radicales alcanóilo inferiores, tales como radical acetilo, radical
10 formilo, radical ter.-butilcarboxi y similares.

Se consideran especialmente los grupos protectores usuales en la síntesis de péptidos y los métodos de separación allí usuales. Entre otros, se remite para
15 ello también al libro de Jesse P. Greenstein y Milton Winitz "Chemistry of Amino Acids", Nueva York, 1961, John Wiley and Sons., Inc. Volumen 2, por ejemplo, páginas 883 y siguientes. También se considera el grupo carbalcoxi (por ejemplo, de bajo peso molecular).

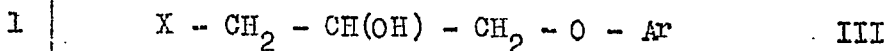
20 En el caso de que en las sustancias de partida haya presentes además grupos hidroxil alcohólicos y/o grupos amino primarios, éstos pueden asimismo ser protegidos por los grupos protectores arriba mencionados, teniendo lugar la separación de la misma manera.

25 La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede tener lugar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



II

30 con un compuesto de la fórmula



5 teniendo T, Alc y Ar, en las fórmulas II y III, los sig-
nificados indicados, y siendo Z y X diferentes en cada
caso y significando, un grupo amino o amino protegido, o
un grupo hidróxi esterificado por un ácido orgánico o
inorgánico fuerte, que en forma no esterificada puede for-
mar junto con un segundo grupo hidroxilo vecino, también
un anillo etilenoxi, y eventualmente separando en los
10 compuestos obtenidos un grupo protector presente y even-
tualmente alcoholando los compuestos obtenidos, acilando
un grupo amino o un grupo hidroxilo aromático, y/o trans-
formando en las sales.

 Acerca del procedimiento:

15 El procedimiento puede ser realizado sin disol-
vente adicional o en un disolvente o agente dispersante,
adecuado. Como disolvente o agente dispersante se con-
sideran, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales co-
mo por ejemplo benceno, mesitileno, tolueno, xileno; ce-
20 tonas, tales como, por ejemplo, acetona, metiletilcetona;
hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, clo-
roformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno, cloruro
de metileno; éteres, tales como, por ejemplo, tetrahidro-
furano y dioxano; sulfóxidos, como por ejemplo, dimetil
25 sulfóxido; amidas de ácidos terciarias, tales como, por
ejemplo, dimetilformamida y N-metilpirrolidona; alcoh-
les, tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropa-
nol, alcohol amílico, butanol terciario, etc. La reac-
ción se realiza, por ejemplo, a temperaturas de 20 a 200°C,
30 preferentemente de 50 a 150°C, o también de 80 a 120°C.

1 Si se utiliza un disolvente o un agente dispersante, se
trabaja con frecuencia a la temperatura de reflujo de es-
te agente. La reacción ya transcurre con frecuencia
5 también a la temperatura normal, o bien a una tempera-
tura comprendida entre 20 y 50°C.

Puede ser conveniente emplear en exceso el com-
puesto de partida de la fórmula general II, y/o añadir
el componente de la reacción de la fórmula general III,
en forma disuelta o suspendida, al componente de reacción
10 de la fórmula general II, disuelto o suspendido. La pro-
porción molar entre los compuestos de la fórmula III y
II, puede ser de 1:1 a 1:10 y, eventualmente, aún mayor.

En la realización de la reacción, se puede em-
plear como compuesto de partida de óxido de etileno, en
15 lugar del compuesto de óxido de etileno, también la co-
rrespondiente halogenohidrina o una mezcla de estos dos
compuestos (producto bruto de síntesis).

Eventualmente, la reacción puede realizarse
también en presencia de agentes de fijación de ácidos,
20 tales como carbonatos de metales alcalinos, carbonato de
potasio, carbonato sódico, hidróxidos de metales alcali-
nos o bases terciarias.

En el caso de que Z o X signifiquen un grupo
hidroxi esterificado, entonces se trata, en este caso,
25 de ésteres reactivos. Un éster reactivo es, por ejemplo,
el de un ácido orgánico o inorgánico fuerte, tal como,
sobre todo, un hidrácido halogenado, por ejemplo el áci-
do clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o un ácido sul-
fónico, como un ácido arilsulfónico o alcohilsulfónico,
30 por ejemplo, el ácido para-tolueno sulfónico. La reacción

1 se realiza ventajosamente, al utilizar un éster reactivo,
en presencia de un agente de condensación básico o de un
exceso de amina. Como disolventes se consideran, espe-
cialmente, agentes tales como dioxano/agua, dimetilfor-
5 mamida/agua o alcoholes alifáticos saturados inferiores.
En el caso de que Z o X signifiquen un grupo amino, éste
puede contener uno de los grupos protectores arriba in-
dicados, por ejemplo, un grupo bencilo. En el caso de
que estos grupos protectores no se separen ya durante la
10 reacción, éstos pueden ser separados después de termina-
da la reacción, de la manera ya indicada.

Las sustancias de partida de la fórmula III son
conocidas o se preparan según los procedimientos que se
describen, por ejemplo, en las siguientes citas biblio-
15 gráficas:

DI-OS 2.323.354, por ejemplo, páginas 7 y 8; Pharmazie
30, cuaderno 10 (1975, por ejemplo, páginas 635-636; Hel-
vetica Chimica Acta, tomo 54 (1971), páginas 2414, 2418;
Ber. deutsch. chem. Ges. 24 (1891), páginas 2145 y si-
20 guientes; J. med. Chemistry 9 (1966) páginas 155 y si-
guientes; Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)
VI/3, página 424; 4ª edición 1965; confróntese también
J. med. Chemistry 11 (1968), páginas 1.009 y siguientes.

Los compuestos de la fórmula II, que contie-
25 nen un anillo etilenoxi, son conocidos o pueden ser ob-
tenidos de manera análoga que los compuestos conocidos
(véase, por ejemplo, Chemisches Zentralblatt 40 (1964),
página 104).

En los productos del procedimiento, grupos ami-
30 no y/o grupos hidróxi presentes en el radical Ar, se pue-

1 den acilar con ácidos alifáticos de 1 a 6 átomos de carbono o con derivados de ácidos, reactivos, de aquellos. Esta acilación puede tener lugar, por ejemplo, en disolventes o agentes de suspensión inertes, tales como dioxano, 5 dimetilformamida, benceno, tolueno, a temperaturas entre 0 y 200°C. Como agentes de acilación se consideran: cetenas así como cloruros de ácidos o bromuros de ácidos, anhídridos de ácidos o ésteres de ácidos, de ácidos 10 carboxílicos alifáticos de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente con adición de un agente de fijación de ácidos, como carbonato potásico o etilato sódico o de una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina. En el caso de los ésteres se trata, especialmente, de los formados con alcoholes alifáticos inferiores. Se puede proceder 15 también transformando primeramente, en el compuesto que ha de hacerse reaccionar, los grupos que han de ser acilados (grupos hidroxilo, grupos amino), en el correspondiente compuesto de metal alcalino, haciendo reaccionar aquél en un disolvente inerte, tal como dioxano, dimetil- 20 formamida, benceno o tolueno, con un metal alcalino, con hidruros de metales alcalinos o amidas de metales alcalinos (especialmente sodio o compuestos de sodio), a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C y añadiendo, después, se añade el agente de acilación.

25 Además, los productos del procedimiento, en los que el radical Ar contiene grupos hidroxilo, se pueden alcohilar junto a estos grupos hidroxilo de la manera usual. Como agentes de alcohilación se consideran, por ejemplo: ésteres de la fórmula RHal, ArSO₂OR y SO₂(OR)₂, siendo 30 Hal un átomo de halógeno (especialmente cloro, bromo o

1 yodo) y Ar un radical aromático, tal como, por ejemplo,
un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido con
uno o varios radicales alcoholo inferior, y siendo R un
grupo alcoholo C₁-C₆ o un grupo alqueno C₂-C₆. Son
5 ejemplos ésteres alcohólicos de ácido para-tolueno sulfó-
nico, sulfatos de dialcoholo inferior y similares. La
reacción de alcoholación se efectúa eventualmente con adi-
ción de agentes de fijación de ácidos usuales, tales como
carbonatos de metales alcalinos, piridina u otras aminas
10 terciarias usuales, a temperaturas entre 0 y 150 °C, en
disolventes inertes, tales como alcoholes, dioxano, dime-
tilformamida, dimetilsulfóxido, hidrocarburos aromáticos,
tales como benceno, tolueno o acetona, así como mezclas
de tales disolventes.

15 La alcoholación puede tener lugar eventualmente
también pasando por las correspondientes sales metálicas
(por ejemplo, sales de metales alcalinos). Además de
ello, la alcoholación es posible también con diazoalca-
nos (1 a 6 átomos de carbonos) o diazoalquenos (2 a 6 áto-
20 mos de carbono).

En lugar de los agentes de alcoholación y de
acilación indicados, pueden emplearse también otros agen-
tes químicamente equivalentes, usuales en la química
(véase, por ejemplo, también: L.F. y Mary Fieser "Reagents
25 for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc. New
York, 1967, volumen 1, páginas 133-4 y volumen 2, pá-
gina 471). Evidentemente, en los compuestos obtenidos
también pueden separarse de nuevo, de manera conocida,
grupos acilo presentes.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención son

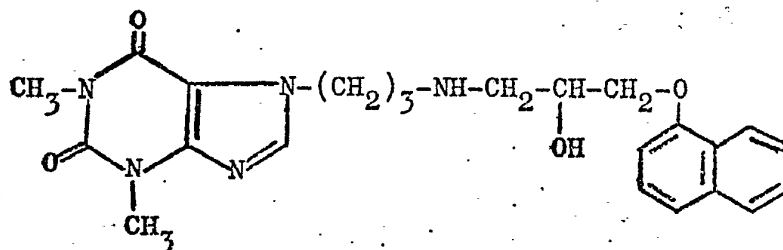
1 adecuados para la preparación de composiciones farmacéu-
 5 ticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos
 pueden contener uno o varios compuestos de acuerdo con
 la invención o también mezclas de los mismos con otras
 10 sustancias farmacéuticamente activas. Para la prepara-
 ción de los preparados farmacéuticos se pueden emplear
 los excipientes y sustancias auxiliares farmacéuticamen-
 te usuales. Los medicamentos pueden ser administrados
 por vía enteral, parenteral, oral o perlingual. Por ejem-
 15 plo, la administración puede tener lugar en forma de ta-
 bletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios o lí-
 quidos. Como líquidos se consideran, por ejemplo: solu-
 ciones o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, so-
 luciones o suspensiones inyectables, acuosas y oleosas.

Ejemplo 1.

7- { 3- $\sqrt{3}$ -(1-naftiloxi)-2-hidroxi-propilamino $\sqrt{7}$ -propil } -
 teofilina.

—20

25

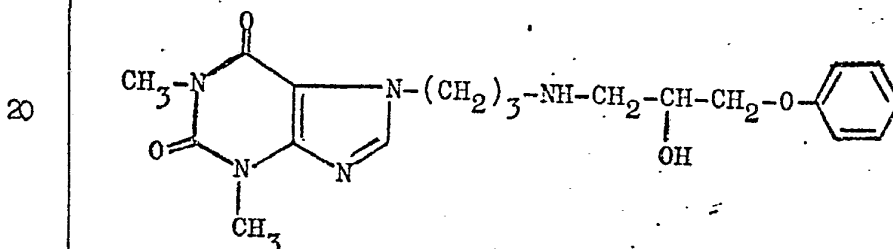


30

1 26 g de 7-(3-aminopropil)-teofilina se mezclan
con 12,9 g de 1-cloro-3-(1-naftiloxi)-propanol-(2) y 125
ml de xileno, y la mezcla obtenida se hierve a reflujo du-
rante 67 horas, con agitación. Después de enfriar, se
5 filtra con succión el clorhidrato de aminopropil-teofili-
na formado, y el producto filtrado se concentra por eva-
poración en vacío. El residuo se disuelve en etanol y
se precipita el clorhidrato por adición de ácido clorhí-
drico alcohólico. Se obtienen 13 g de producto bruto,
10 que se puede purificar por recristalización en metanol.
Punto de fusión del clorhidrato: 209-211°C.

Ejemplo 2

15 7- $\overline{3}$ -(3-fenoxi-2-hidroxi-propilamino)-propil $\overline{7}$ -teofilina



25

Una mezcla de 75 g de 7-(3-aminopropil)-teofi-
lina y 27,4 g de 1-cloro-3-fenoxi-propanol-(2) se calien-
ta durante 8 horas a 130-140°C. A la masa fundida, en-
friada a 70-90°C, se añade etanol y se hierve brevemente
30

1 a reflujo. Después de dejar en reposo durante la noche,
se filtra con succión el clorhidrato de aminopropilteo-
filina que no ha reaccionado y que se ha separado, se
5 acidifica el producto filtrado con ácido clorhídrico al-
cohólico, se concentra fuertemente y se añade acetona has-
ta que empieza la cristalización. El producto de reac-
ción se separa entonces, y se recristaliza en metanol.
Se obtienen 30,2 g; punto de fusión del clorhidrato: 183
a 186°C.

10 De manera análoga a la que se indica en el Ejem-
plo precedente, se obtienen los compuestos indicados en
la Tabla 1a. Las cantidades correspondientes de los com-
ponentes de partida de las fórmulas II y III, así como
los tiempos de reacción y temperaturas de reacción co-
15 rrespondientes, se indican en la Tabla 1b. Algunas des-
viaciones insignificantes de la receta de preparación
del Ejemplo 2, se indican en la Tabla 1b, para cada ca-
so, en la última columna.

20

25

30

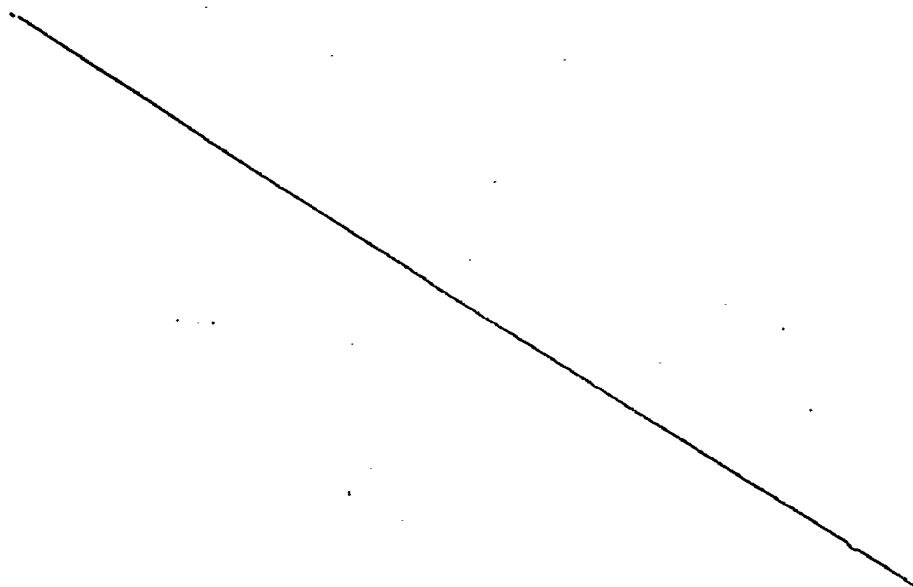


Tabla Ia

Ejemplo N°	T - Alc - NH - CH ₂ - CH ₂ - CH(OH) - CH ₂ - O - Ar		Punto de fusión como clorhidrato	Agente de recristalización	Rendimiento (g)
	T	Alc - Ar			
3	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH ₂ -	242-244° C	Etanol/agua	10,4
4	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	232-235° C, contiene 1 mol de agua de cristalización	Etanol/agua	27
5	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	203-206° C	Metanol (hervir con acetona)	25,3
6	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH ₂ -	194-197° C	Metanol (hervir con etanol)	43,2
7	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	207-209° C	Metanol (hervir con etanol)	20,5
8	Teofilinil-(7)	-(CH ₂) ₃ -	162-165° C	Etanol	19,3

Tabla 1a (Continúa de la página anterior)

Ejemplo N°	T - Alc - NH - CH ₂ - CH(OH) - CH ₂ - O - Ar		Punto de fusión como clorhidrato	Agente de recristalización	Rendimiento (g)
	T	Alc			
9	Teofilinil-(7)	-(CH ₂) ₃ -	172-175° C	Etanol	24,4
10	Teofilinil-(7)	-(CH ₂) ₃ -	205-210° C	Metanol (hervir con etanol)	26,3

En la columna de agente de recristalización de la Tabla 1a, una indicación entre paréntesis significa que después de la recristalización, se hirvió otra vez con el disolvente indicado en el paréntesis.

Tabla 1a (Continúa de la página anterior)

Ejemplo N°	T - Alc - NH - CH ₂ - CH(OH) - CH ₂ - O - Ar		Punto de fusión como clorhidrato	Agente de recristalización	Rendimiento (g)
	T	Alc			
11	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	160-164° C	Etanol	14
12	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	188-196° C	Etanol-metanol	15,5
13	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	154-166° C	Etanol	11,7
14	Teofilinil-(7)	-(CH ₂) ₃ -	156-160° C	Metanol (hervir con etanol)	17,8
15	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	210-212° C	Etanol-metanol	15,4
16	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	157-162° C	Acetona	10,2
17	Teofilinil-(7)	-(CH ₂) ₃ -	145-147° C	Etanol (hervir con acetona)	11,5

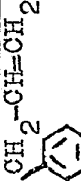
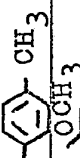


Tabla 1a (Continúa de la página anterior)

Ejemplo N°	T - Alc - NH - CH ₂ - CH(OH) - CH ₂ - O - Ar		Punto de fusión como clorhidrato	Agente de recristalización	Rendimiento (g)
	T	Alc Ar			
18	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	248-250° C	Metanol acuoso	15,3
19	Teofilinil-(7)	-(CH ₂) ₃ -	216-219° C	Metanol (hervir con etanol)	18,6
20	Teofilinil-(7)	-(CH ₂) ₄ -	173-176° C	Etanol (hervir con acetona)	12
21	Teofilinil-(7)	-(CH ₂) ₃ -	226-228° C	Metanol (hervir con acetona)	22,9
22	Teofilinil-(7)	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	246-250° C	Metanol (hervir con etanol)	9,4

Tabla 1a (Continúa de la página anterior)




Ejemplo Nº	T - Alc - NH - CH ₂ - CH(OH) - CH ₂ - O - Ar		Punto de fusión como clorhidrato	Agente de recristalización	Rendimiento (g)
	T	Alc			
23	Teofilinil-(7) -(CH ₂) ₄ -	 NH-COCH ₃ O-CH ₂ -CH=CH ₂	168-170° C	Metanol (hervir con acetona)	28,7
24	Teofilinil-(7) -(CH ₂) ₃ -	 O-CH ₂ -CH=CH ₂	171-173° C	Etanol-metanol	21,3
25	Teofilinil-(7) -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	 O-CH ₂ -CH=CH ₂	147-149° C	Etanol (hervir con acetona)	27,2

Tabla 1b

Ejemplo Nº	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción	Desviaciones de la preparación según el Ejemplo 2
3	50 g de 7-(2-amino- -etil)-teofilina	26,6 g de 1-cloro-3- (1-naftiloxi)-propa- nol-(2)	8 / 140 - 150º C	La masa fundida de reacción, enfriada, se disuelve en etz nol y se precipita por adición de éter el exceso de sustancia de partida II. El producto de reacción se obtiene a partir del producto filtrado, por adición de HCl alcohólico.
4	75 g de 7-(3-amino- -butil)-teofilina	34,5 g de 1-cloro-3- (1-naftiloxi)-propa- nol-(2)	6 / 140 - 150º C	No se realizan ni filtración con succión ni acidificación del pro

Tabla 1b (Continúa de la página anterior)

Ejemplo Nº	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción	Desviaciones de la preparación según el Ejemplo 2
5	69 g de 7-(3-aminobutil)- teofilina	25,7 g de 1-cloro- -3-fenoxi-propanol- -(2)	8 / 130 - 140° C	ninguna ducto filtrado. El producto de reacción recristalizado en etanol acuoso se hierve adicionalmente con acetona.
6	90,5 g de 7-(2-amino- etil)-teofilina	38 g de 1-cloro-3- -fenoxi-propanol-(2)	6 / 140° C	ninguna
7	65,4 g de 7-(2-metil-3- -aminopropil)-teofilina	24,3 g de 1-cloro-3- -fenoxi-propanol-(2)	5 / 140° C	ninguna

Tabla 1b (Continúa de la página anterior)

Ejemplo N°	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción	Desviaciones de la preparación según el Ejemplo 2
8	50 g de 7-(3-aminopropil)-teofilina	21,1 g de 1-cloro-3-orto-metilfenoxi-propanol-(2)	8 / 140° C	ninguna
9	50 g de 7-(3-aminopropil)-teofilina	21,1 g de 1-cloro-3-meta-metilfenoxi-propanol-(2)	8 / 140° C	ninguna
10	50 g de 7-(3-aminopropil)-teofilina	21,1 g de 1-cloro-3-para-metilfenoxi-propanol-(2)	8 / 130 - 140° C	ninguna

Tabla 1b (Continúa de la página anterior)

Ejemplo Nº	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción	Desviaciones de la preparación según el Ejemplo 2
11	50 g de 7-(3-amino- butil)-teofilina	20 g de 1-cloro-3-orto- -metilfenoxi-propanol- -(2)	8 / 140° C	ninguna
12	50 g de 7-(3-amino- butil)-teofilina	20 g de 1-cloro-3-meta- -metilfenoxi-propanol- -(2)	8 / 140° C	ninguna
13	50 g de 7-(3-amino- butil)-teofilina	20 g de 1-cloro-3-para- -metilfenoxi-propanol- -(2)	8 / 140° C	ninguna

Tabla 1b (Continúa de la página anterior)

Ejemplo Nº	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción	Desviaciones de la preparación según el Ejemplo 2
14	50 g de 7-(3-amino- -propil)-teofilina	23,4 g de 1-cloro-3- -orto-metoxifenoxi- propanol-(2)	8 / 130° C	ninguna
15	44 g de 7-(3-amino- butil)-teofilina	19 g de 1-cloro-3- -orto-metoxifenoxi- propanol-(2)	8 / 130° C	ninguna
16	50,2 g de 7-(3-amino- butil)-teofilina	22,7 g de 1-cloro-3- -orto-alilfenoxi-pro- panol-(2)	7 / 140° C	La masa fundida de reacción se calienta a reflujo con etanol hasta que se obtiene una suspensión. Entonces se procede análogamen- te a como en el Ejemplo 2. Por el contrario,

Tabla 1b (Continúa de la página anterior)

Ejemplo Nº	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción	Desviaciones de la preparación según el Ejemplo 2
17	47,5 g de 7-(3-amino- propil)-teofilina	22,7 g de 1-cloro-3- orto-alilfenoxi-pro- panol-(2)	7 / 140° C	al tratar el producto filtrado, no se concentra después de la acidificación, sino que se añade éter absoluto hasta enturbiamiento y el producto de reac- ción se filtra con succión después de terminada la cristalización.
				Como en el Ejemplo 16

Tabla 1b (Continúa de la página anterior)

Ejemplo N°	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción	Desviaciones de la preparación según el Ejemplo 2
18	50,2 g de 7-(3-aminometil)-teofilina	22,1 g de 1-cloro-3-orto-clorofenoxi-propanol-(2)	2 / 130 - 140° C	El producto filtrado se dispone en el frigorífico durante 24 horas, después de acidificar con HCl alcohólico, con lo que el producto de reacción se separa por cristalización.
19	47,5 g de 7-(3-amino-propil)-teofilina	22,1 g de 1-cloro-3-orto-clorofenoxi-propanol-(2)	2 / 130 - 140° C	Como en el Ejemplo 18
20	47,5 g de 7-(4-amino-butil)-teofilina	22,1 g de 1-cloro-3-orto-clorofenoxi-propanol-(2)	2 / 120 - 125° C	Como en el Ejemplo 18

Tabla 1b (Continúa de la página anterior)

Ejemplo Nº	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción	Desviaciones de la preparación según el Ejemplo 2
21	47,5 g de 7-(3-amino- propil)-teofilina	24,4 g de 4-(1-cloro- 2-hidroxi-propoxi)- acetanilida	2,5 / 110-120° C	El producto filtrado no se concentra después de la acidificación, sino que se mezcla con éter hasta enturbiamien- to y, después de terminada la crista- lización, se filtra con succión el pro- ducto de reacción. El producto de reac- ción recristalizado en metanol se hier- ve nuevamente con etanol.
22	50,2 g de 7-(3-amino- butil)-teofilina	24,4 g de 4-(3-cloro- 2-(hidroxipropoxi)- acetanilida	2,5 / 110-120° C	Como en el Ejemplo 21

Tabla 1b (Continúa de la página anterior)

Ejemplo Nº	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción	Desviaciones de la preparación según el Ejemplo 2
23	50,2 g de 7-(4-aminobutil)-teofilina	24,4 g de 4-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-acetanilida	2,5 / 110-120º C	Como en el Ejemplo 21
24	47,5 g de 7-(3-amino-propil)-teofilina	24,2 g de 1-cloro-3-orto-aliloxifenoxi-propanol-(2)	2,5 / 110-120º C	Como en el Ejemplo 21
25	50,2 g de 7-(3-amino-butil)-teofilina	24,2 g de 1-cloro-3-orto-aliloxifenoxi-propanol-(2)	2,5 / 110-120º C	Como en el Ejemplo 21.

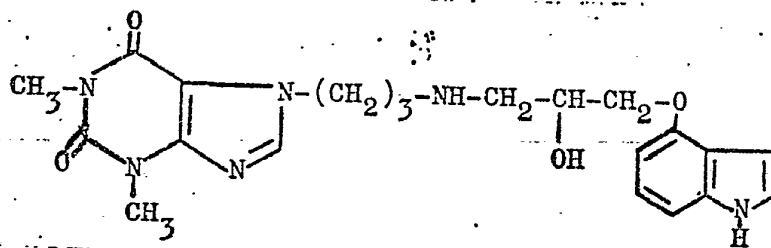
1

Ejemplo 26

7-[3-(3-indolil-(4)-oxi-2-hidroxi-propilamino)]7-
-propil-teofilina.

5

10



15

20

25

30

4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol, el cual se había
preparado como se indica más abajo a partir de 14,5 g de
4-hidroxi-indol y 10,6 g de epiclorhidrina, y que contie-
ne todavía una pequeña cantidad de 1-cloro-3-indolil-(4)-
-oxi-propanol-(2), se agita durante 3 horas a 125°C jun-
to con 30 g de 7-(3-aminopropil)-teofilina. El produc-
to de reacción enfriado, pero todavía caliente, se mez-
cla con 20 ml de agua y 100 ml de cloroformo. Se agita
todavía durante algunos minutos, se separa la fase clo-
rofórmica en embudo de decantación, y se agita por sacu-
didas, dos veces, intensamente, con 50 ml de agua cada
vez. La solución clorofórmica secada con sulfato sódico,
se somete a separación por destilación en vacío has-
ta sequedad, el residuo se disuelve en 70 ml de etanol,

1 y se acidifica débilmente con ácido clorhídrico alcohólico. Después de filtrar con succión y de secar en una estufa de vacío, se obtienen 23 g de clorhidrato, el cual para la purificación se recristaliza en etanol al 90%.

5 Punto de fusión del clorhidrato: 248 a 250°C.

La base se precipita desde la solución acuosa del clorhidrato, con NaOH 1 n, y se recristaliza en etanol (punto de fusión 138°C).

10 Si se disuelve una mezcla de 2,0 g de esta base y 1,0 g de 8-cloroteofilina en etanol caliente, y se deja en reposo durante la noche en el frigorífico, se obtienen 2,5 g de sal cristalina de 8-cloroteofilina del compuesto anterior.

Punto de fusión: 203°C.

15 Preparación de la sustancia de partida 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol:

20 A una solución de 4,5 g de hidróxido sódico en 100 ml de agua, se añaden, con agitación intensa e introducción de nitrógeno, 14,5 g de 4-hidroxi-indol. Al cabo de 15 minutos se añaden 10,6 g de epiclorhidrina y se agita durante 20 horas más a 25°C. Seguidamente, se agita por sacudidas con cloruro de metileno, el extracto en cloruro de metileno se seca con sulfato sódico y el disolvente se separa por destilación en vacío. El aceite remanente se utiliza directamente para reacciones sucesivas.

25 De una manera análoga a como se ha indicado en el ejemplo precedente, se obtienen los compuestos indicados en la Tabla 2a. Las cantidades correspondientes de los componentes de partida de las fórmulas II y III,

30

1 los tiempos de reacción y las temperaturas de reacción de cada caso, así como pequeñas desviaciones, se indican en la Tabla 2b.

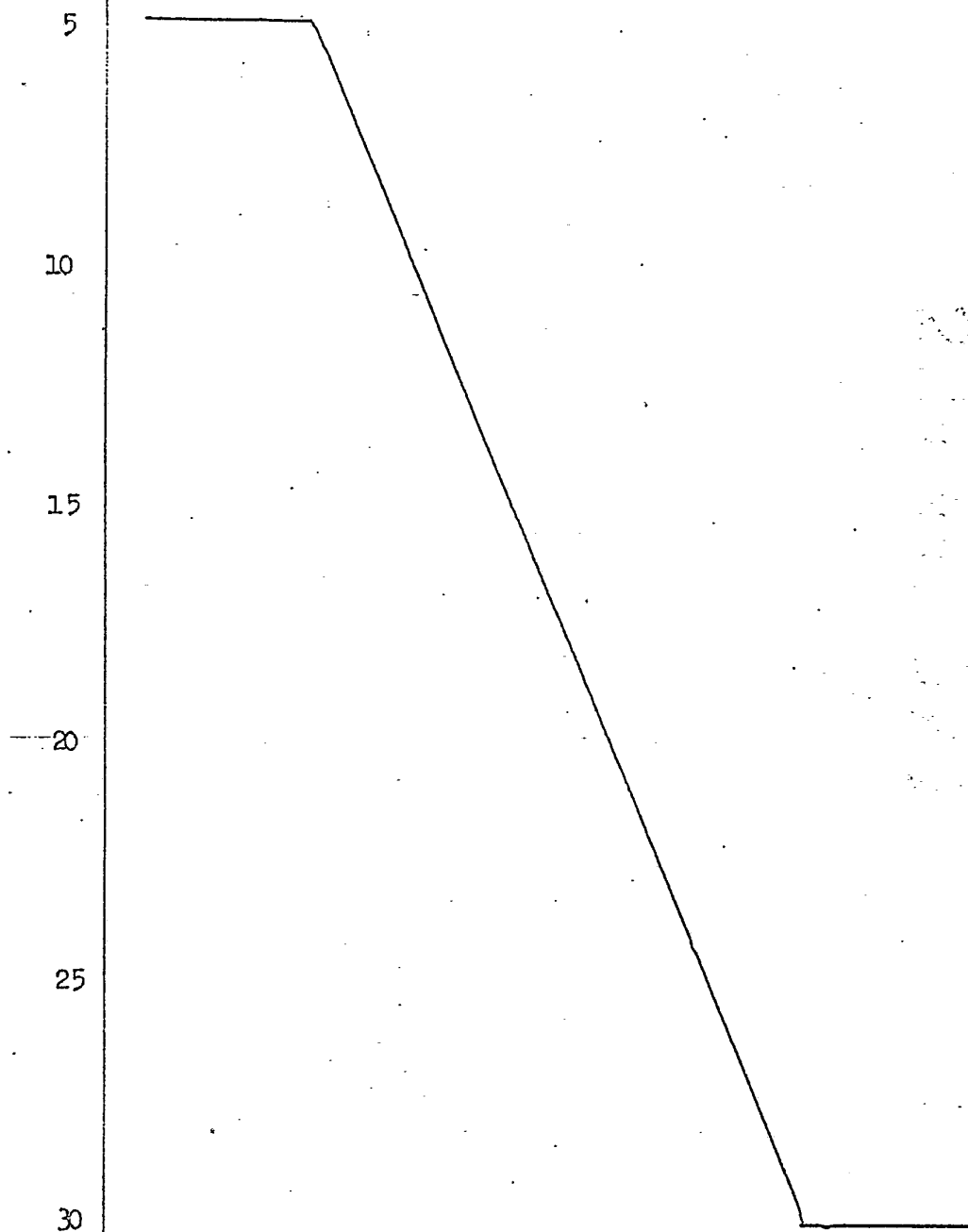


Tabla 2a

Ejemplo Nº	T - Alc - NH - CH ₂ - CH(OH) - CH ₂ - O - Ar		Punto de fusión de la base	Agente de recris- talización	Rendimiento (g)
	T	Alc			
27	Teofilinil-(7)-	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	68-70°C (8-cloro- teofilinato: 215°C)	Isopropanol	2,5
28	Teofilinil-(7)-	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	146°C	Isopropanol	3,4
29	Teofilinil-(7)-	-(CH ₂) ₃ -	168-172°C	Isopropanol	3,7
30	Teofilinil-(7)-	-CH ₂ -CH ₂ -	114-116°C	Isopropanol	2,1

Tabla 2a (Continúa de la página anterior)

Ejemplo No	T - Alc - NH - CH ₂ - CH(OH) - CH ₂ - O - Ar			Punto de fusión de la base	Agente de recristalización	Rendimiento (g)
	T	Alc	Ar			
31	Teofilinil-(7)-	-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -	Radical 2-metil-indalil-(4)-oxi	175 - 178°C	Etanol	1,8
32	Teofilinil-(7)-	-(CH ₂) ₃ -	Radical 2,3-dimetil-indolil-(4)-oxi	Sal clorhidrato: 285-288°C (descomposición)	Sal clorhidrato: 70% etanol, después 80% metanol	3
33	Teofilinil-(7)-	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	Radical 2,3-dimetil-indolil-(4)-oxi	Sal clorhidrato: 262-264°C (descomposición)	Sal clorhidrato: 80% isopropanol	2,7

Tabla 2b

Ejemplo N°	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción, así como eventuales desviaciones del Ejemplo 26
27	15,2 g de 7-(3-aminobutil)-teofilina	4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol, producto bruto, a partir de 8,3 g de 4-hidroxi-indol y 6,1 g de epiclorhidrina	3 / 125° C
28	15,7 g de 7-(3-aminobutil)-teofilina	2-metil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol, producto bruto, a partir de 9,5 g de 2-metil-4-hidroxi-indol y 6,2 g de epiclorhidrina	3 / 125° C

Tabla 2b (Continúa de la página anterior)

Ejemplo N°	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción, así como eventuales desviaciones del Ejemplo 26
29	19 g de 7-(3-aminopropil)-teofilina	2-metil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol, producto bruto, a partir de 5,9 g de 2-metil-4-hidroxi-indol, y 3,85 g de epíclorhidrina	3 / 125° C
30	18 g de 7-(2-aminoetil)-teofilina	2-metil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol, producto bruto, a partir de 5,9 g de 2-metil-4-hidroxi-indol y 3,85 g de epíclorhidrina	3 / 125° C

Tabla 2b (Continúa de la página anterior)

Ejemplo N°	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción, así como eventuales desviaciones del Ejemplo 26
31	19,5 g de 7-(2-hidroxi-3-amino-propil)-teofilina	2-metil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol; producto bruto, a partir de 5,9 g de 2-metil-4-hidroxi-indol y 3,05 g de epiclorhidrina.	3 / 125° C
32	16,3 g de 7-(3-amino-propil)-teofilina	2,3-dimetil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol, producto bruto, a partir de 5,7 g de 2,3-dimetil-4-hidroxi-indol y 3,3 g de epiclorhidrina	3 / 110 - 120° C (bajo N ₂). El residuo clorofórmico se disuelve en 200 ml de etanol

Tabla 2b (Continúa de la página anterior)

Ejemplo N°	Sustancia de partida de la fórmula II	Sustancia de partida de la fórmula III	Tiempo de reacción en horas/temperatura de reacción, así como eventuales desviaciones del Ejemplo 26
33	17,3 g de 7-(3-aminobutil)-teofilina	2,3-dimetil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol, producto bruto, a partir de 5,7 g de 2,3-dimetil-4-hidroxi-indol y 3,3 g de epíclorhidrina	5/ 102° C en presencia de 50 ml de dioxano. Después de calentar se concentra por evaporación en vacío, y el residuo se recoge en cloroformo y se continúa tratando como se ha descrito.

1

Ejemplo 34.

7- $\overline{2}$ 3-(3-2'-metil-indolil-(4)-oxi-2-hidroxi-propilamino)-propil $\overline{7}$ -teofilina.

5

Se trata del mismo compuesto que se prepara de acuerdo con el Ejemplo 29. Sin embargo, el grupo amino del componente de partida II contiene ahora un grupo protector separable por hidrogenólisis.

10

24,8 g de 7-(3-bencilamino-propil)-teofilina se calientan a 130°C, durante 3 horas, con agitación, con 2-metil-4-(2,3-epoxipropoxi)-indol bruto obtenido a partir de 5,9 g de 2-metil-4-hidroxi-indol. Después de añadir cloroformo y agua, se sigue agitando, se separan las capas, se agita por sacudidas la fase clorofórmica dos veces con agua, se seca el extracto clorofórmico con sulfato sódico, y el disolvente se separa por destilación. A partir de la solución alcohólica del residuo se precipita el clorhidrato por acidificación con ácido clorhídrico alcohólico. La sal recristalizada en etanol se hidrogena en solución alcohólica a 60°C y 6 atmósferas, añadiendo 0,5 g de un catalizador de paladio/carbón al 5%. La solución de reacción filtrada se concentra por evaporación en vacío, el residuo se recoge en agua y la base descrita en el Ejemplo 29, se precipita con NaOH

15

20

25

l n.
Rendimiento: 1,8 g; punto de fusión: 168 a 170°C.

30

1

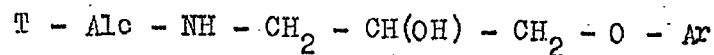
- REIVINDICACIONES -

5

Los puntos de invención propia y nueva que se 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:

10

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



15

en la que T significa el radical teofilinilo-(7) o teobrominilo-(1), Alc significa un grupo alcohileno recto o ramificado, de 2 a 5 átomos de carbono, que puede estar también sustituido con un grupo hidroxilo, y Ar representa un radical aromático monocíclico o bicíclico condensado, carbocíclico o heterocíclico, no sustituido o sustituido con grupos alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, grupos alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxilo, grupos aciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquenoxi de 2 a 6 átomos de carbono, radicales fenilo, átomos de halógeno, grupos amino, grupos acilo de 2 a 6 átomos de carbono, grupos aminocarbonilo, grupos ureido, grupos acilamino de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalcohilo de 3 a 8 átomos de carbono o con grupos cicloalquenilo de 4 a 8 átomos de carbono, consistiendo el radical heterocíclico-

30

1 co, en cada caso, en anillos individuales de 5 a 6 miembros y pudiendo contener de 1 a 4 heteroátomos, y de sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

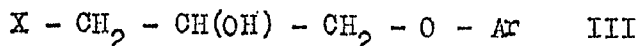
5



II

con un compuesto de la fórmula

10



15 teniendo T, Alc y Ar, en las fórmulas II y III los significados indicados, y siendo Z y X diferentes en cada caso, y significando un grupo amino o amino protegido, o un grupo hidroxilo esterificado por un ácido fuerte orgánico o inorgánico, que en forma no esterificada puede formar, junto con un segundo grupo hidroxilo vecino, también un anillo etileno, y eventualmente, en los compuestos obtenidos, se separa un grupo protector presente y, eventualmente, los compuestos obtenidos se alcoholan y/o acilan.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos obtenidos se transforman en las sales.

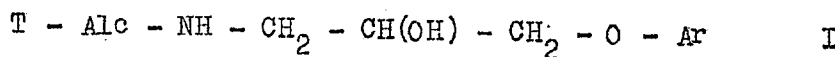
25

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos de partida contienen grupos protectores y éstos son separados eventualmente después de la reacción.

30

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula

1 la:



5 en la que T es el radical teofilinilo-(7)-, Alc es el grupo propileno o un grupo alcohileno ramificado con 3, 4 ó 5 átomos de carbono, y Ar representa un radical α -naftilo, un radical fenilo, un radical orto-aliloxifenilo, un radical para-aliloxifenilo, un radical indolilo-(4)-, un
10 radical 2-metil-indolilo-(4)- ó un radical 2,3-dimetil-indolilo-(4)-, y las sales de los mismos.

5ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE XANTINA.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22. ABR. 1977

20 P.A. **Fernando de Elzaburu**
Per Potes.

25

30