



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

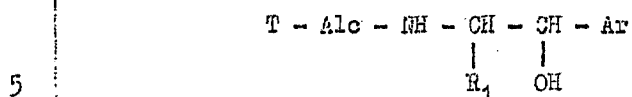
P.- 65.378

PAT/Dr. Stm-B1
6123 PH Verf. t

ES	11	NUMERO	A 1
	21	457.784	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		14-4-1977	

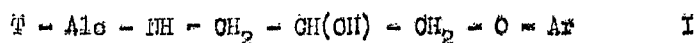
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
15547/76	15-4-76	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE XANTINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
DEUTSCHE 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		

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



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 alcoholeno 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 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).

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



20 en la que T significa el radical teofilinilo-(7) o teobrominilo-(1), Alc significa un grupo alcoholeno, 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 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, grupos alquino de 2 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxilo, grupos alcoxilo 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

25

30

1 6 átomos de carbono, grupos cicloalcohilo de 3 a 8 átomos de carbono, o
grupos cicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, consistiendo el radi-
cal heterocíclico, en cada caso, en anillos individuales de 5 ó 6 miem-
bros y pudiendo contener de 1 a 4 heteroátomos, y a sus sales, así como
5 a un procedimiento para su preparación.

Los compuestos de acuerdo con la invención son activos
farmacodinámicamente. Especialmente bloquean los β -receptores del
sistema nervioso adrenérgico. Por ejemplo, desarrollan un efecto inhi-
bido frente a los efectos circulatorios de la isoprenalina [1-(3,4-di-
10 hidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol]. Los compuestos de acuerdo con
la invención son, por lo tanto, especialmente adecuados para el trata-
miento de las siguientes enfermedades:

15 Taquiarritmias, angina de pecho, perturbaciones vegeta-
tivas de las funciones del corazón, hipertensión arterial, especialmente
esencial, síndrome cardíaco hiperkinético y feocromocitoma.

Los compuestos de acuerdo con la invención poseen un buen
espectro terapéutico y se caracterizan por escasos efectos secundarios.
por ejemplo, se mejora la resorción y la duración del efecto. Además,
produce, frecuentemente, una mejora de la circulación sanguínea perifé-
rica y de la circulación sanguínea cerebral.

20 En los compuestos de acuerdo con la invención de la fór-
mula I, el grupo alcohileno Alc consiste, preferentemente, en 2, 3 ó 4
átomos de carbono (grupo etileno, grupos propileno, grupos butileno,
grupos $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$.

25 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 alcohileno de Alc se encuentra siempre pre-
sente un grupo hidroxilo.

30 En el caso de que el radical Ar sea un radical carbocí-

1 clico, se trata del radical fenilo o naftilo (por ejemplo, del radical
naftilo-(1)), del radical tetrahidronaftilo, del radical indanilo o del
radical indenilo. En el caso de que Ar sea un radical heterocíclico,
se trata, por ejemplo, de un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miem
5 bros 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 oxí-
10 geno 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 susti-
tuido de la manera arriba indicada, son:

15 Indol, isoindol, bencimidazol; quinoleína, dihidroquino-
leína, tetrahidroquinoleína, isoquinoleína, pirazol, tiazol; metilindol,
metilisoindol, metilbencimidazol, metilquinoleína, metildihidroquinoleí-
na, metiltetrahidroquinoleína, metilisoquinoleína, metilpirazol, metil-
tiazol, dimetilindol, dimetilquinoleína, dimetilisquinoleína, dimetil-
bencimidazol (el grupo o los grupos metilo se encuentran, en el caso de
20 los radicales bicíclicos, preferiblemente en el anillo que contiene el
heteroátomo).

Los sustituyentes del radical Ar poseen especialmente los
siguientes significados:

25 Alcohilo 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 vinilo, alilo, me-
talilo, crotilo;
alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo propargilo;
cicloalcohilo con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos de carbono, prefe-
30 rentemente ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

- 1 cicloalquenilo con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos de carbono, preferentemente ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo; alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropiloxi, butoxi, butoxi terciario;
- 5 alqueniloxi y alquiniloxi de 2 a 5 átomos de carbono en cada caso, por ejemplo aliloxi, metaliloxi, propargiloxi;
- halógeno: preferentemente flúor, bromo o cloro;
- acilo de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, isobutirilo;
- 10 acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo acetamino, formilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, pentanoilamino;
- hidroxi o aciloxi de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono, tal como acetoxi, propioniloxi, butiroxi;
- aminocarbonilo ($\text{NH}_2\text{-CO-}$) o ureido ($\text{H}_2\text{N-CO-NH-}$).
- 15 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 bifenílico-heterocíclico, entonces éste contiene preferentemente uno de los sustituyentes mencionados en la posición orto con respecto al heteroátomo y/o un grupo alcoholilo en el átomo de nitrógeno eventualmente presente. El radical fenilo está sustituido especialmente en posición orto y/o para.
- 20 En el marco de la presente invención, se entienden por los compuestos de la fórmula I también los posibles estereoisómeros y
- 25 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
- 30 de la fórmula I con ácidos ópticamente activos o, eventualmente, median-

1 te utilización de productos de partida ópticamente activos en la síntesis.

Según las condiciones de procedimiento y según los materiales de partida, se obtienen las sustancias finales de la fórmula I
5 en forma libre o en forma de sus sales. Las sales de las sustancias finales pueden ser 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
10 para la formación de sales terapéuticamente utilizables. Como tales ácidos se pueden mencionar, por ejemplo; hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos orgánicos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos de las series alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, así como ácidos sulfónicos. Ejemplos de éstos son: los ácidos fórmico, acético, propiónico,
15 succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, fumárico, hidroximaleico o pirúvico; los ácidos fenilacético, benzoico, para-amino-benzoico, antranílico, para-hidróxi-benzoico, salicílico o para-amino-salicílico; ácido embónico, los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; los ácidos
20 halógenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico o sulfanílico o también 8-cloro-teofilina.

En los procedimientos más abajo indicados para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, los grupos amino
25 que entran en reacción pueden contener grupos protectores conocidos y usuales. Se trata, en tal caso, de radicales que son fácilmente separables por hidrólisis o hidrogenólisis y que con frecuencia se separan ya durante la reacción. En el caso de que tales grupos protectores no sean separables en la reacción del procedimiento, tiene lugar entonces
30 una separación después de la reacción. Frecuentemente, los compuestos

1 de partida contienen ya tales grupos protectores, debido a su prepara-
ción.

Estos grupos protectores, consisten, por ejemplo, en gru-
pos acilo fácilmente separables por solvólisis o grupos separables por
5 hidrogenación. Los grupos protectores separables por solvólisis se
separan, por ejemplo, por saponificación con ácidos diluidos o mediante
sustancias básicas (carbonato de potasio, carbonato de sodio, solucio-
nes acuosas de álcalis, soluciones alcohólicas de álcalis, NH_3) a tem-
peraturas comprendidas entre 10 y 150°C, especialmente entre 20 y 100°C.

10 Grupos separables por hidrogenación, tales como radicales α -arilalco-
hilo (radical bencilo) o radicales hidroxicarbonilo (radical carboben-
zoxi), se separan convenientemente por hidrogenación catalítica en pre-
sencia de catalizadores de hidrogenación usuales, especialmente catali-
zadores de paladio, óxido de platino o también níquel Raney, en un di-
solvente o agente de suspensión, eventualmente bajo presión elevada a
15 temperaturas comprendidas entre 20 y 100°C, especialmente entre 40 y
80°C. Como disolvente o agente de suspensión se consideran, por ejem-
plo: agua, alcoholes alifáticos inferiores, éteres cíclicos tales como
dioxano o tetrahidrofurano, éteres alifáticos, dimetilformamida, etc.,
20 así como mezclas de estos agentes.

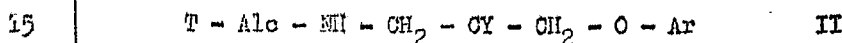
Como grupos protectores que son separables por hidrogenó-
lisis, se consideran, por ejemplo: radical bencilo, radical α -fenil-
etilo, radicales bencilo sustituidos en el núcleo bencénico (radical pa-
ra-bromobencilo o para-nitrobencilo), radical carbobenzoxi, radical car-
25 bobenzotio, radical ter.-butilhidroxicarbonilo. Ejemplos de radicales
separables por hidrólisis son: radical trifluoroacetilo, radical ftali-
lo, radical trililo, radical para-toluenosulfonilo y similares, así co-
mo radicales alcanilo inferiores, tales como radical acetilo, radical
formilo, radical ter.-butilcarboxi y similares.

30 Se consideran especialmente los grupos protectores usua-

1 les en la síntesis de péptidos y los métodos de separación allí usuales.
 Entre otros, se remite para 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. Tam-
 5 bién se considera el grupo carbalcoxi (por ejemplo, de bajo peso molecu-
 lar).

En el caso de que en las sustancias de partida haya pre-
 sentes además grupos hidroxí alcohólicos y/o grupos amino primarios, és-
 tos pueden asimismo ser protegidos por los grupos protectores arriba men-
 10 cionados, teniendo lugar la separación de la misma manera.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la inven-
 ción puede tener lugar debido a que en un compuesto de la fórmula gene-
 ral



en la que T, Alc y Ar tienen los significados indicados, y es oxígeno o
 un grupo hidroxí más hidrógeno, el grupo Alc puede contener también un
 grupo oxo en lugar del grupo hidroxí y/o entre el átomo de nitrógeno se
 20 cundario y el grupo Alc o el otro grupo CH₂ vecino, hay presente un do-
 ble enlace, se reducen uno o dos grupos oxo y/o un doble enlace y, even-
 tualmente, se alchilan los compuestos obtenidos, se acila un grupo ami-
 no o grupo hidroxí aromático, y/o se transforma en las sales.

Acerca del procedimiento:

25 El procedimiento se realiza en un disolvente o agente de
 suspensión, a temperaturas que están comprendidas, por ejemplo, entre
 20 y 150°C, preferentemente entre 40 y 150°C. Preferentemente, se tra-
 baja en un margen de pH desde alcalino a neutro. Eventualmente, también
 se puede trabajar bajo presión elevada (hasta 50 atmósferas manométricas,
 30 Como disolventes o agentes de suspensión se consideran, por ejemplo, al-

1 coholes alifáticos inferiores, éteres alicíclicos y cíclicos, dimetilfor
mamida, agua, así como mezclas de estos agentes.

5 Como agentes reductores se consideran: hidrógeno catalí-
ticamente activado, utilizando catalizadores metálicos usuales (con y
sin soporte), así como catalizadores de metales nobles (paladio, paladio
-carbón, paladio sobre sulfato bórico, PtO_2) o también níquel Raney.
Sin embargo, la reducción es también posible, con hidruros de metales li-
geros, especialmente hidruros de metales ligeros complejos (borohidruro
10 -trietoxi-aluminio y similares) o amalgama de aluminio o alcoholatos de
aluminio (por ejemplo, isopropilato de aluminio/isopropanol) y agentes
con efecto similar o eventualmente también con hidrógeno nascente, tal
como, por ejemplo, zinc/ácido (zinc-ácido acético, zinc-ácido clorhídri-
co).

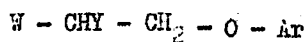
15 Los grupos protectores separables por hidrogenólisis pre-
sentes, se separan, en general, en la reducción, en el caso de que ésta
tenga lugar por medio de hidrógeno en presencia de catalizadores de hi-
drogenación, especialmente de catalizadores de paladio. En el caso de
que los grupos protectores presentes no se separen durante la reacción,
20 entonces éstos se eliminan de la manera ya indicada, después de termina-
da la reacción.

La preparación de los compuestos de partida de la fórmula
II, utilizados en el procedimiento, puede tener lugar, por ejemplo, con-
densando un compuesto de la fórmula



III

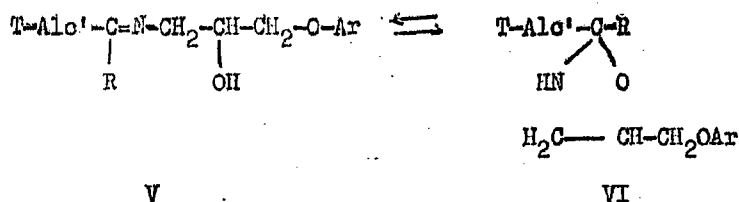
con un compuesto de la fórmula



IV

30

1 En la fórmula III Alc' significa un grupo alcoholeno recto o ramificado,
de 1 a 4 átomos de carbono, el cual, en el caso de tener más de dos áto-
mos de carbono, puede contener también un grupo hidroxilo o un grupo oxo,
y V significa el grupo C(R)=O o -CHR-NH₂, siendo R hidrógeno o un gru-
5 po alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono. En la fórmula IV Y significa
un átomo de oxígeno o un grupo hidroxilo más hidrógeno, y W significa un
grupo aldehído o el grupo -CH₂NH₂. V y W son en ella diferentes en
cada caso. El grupo amino primario en los grupos -CHR-NH₂ o -CH₂-NH₂
10 está protegido preferentemente por uno de los grupos protectores arriba
indicados, especialmente por un grupo protector separable por hidrogenó-
lisis, tal como el grupo bencilo. La condensación de los compuestos
de las fórmulas III y IV se realiza, en general, a temperaturas compren-
didas entre 20 y 150°C, especialmente entre 40 y 100°C, en un disolven-
te o agente dispersante, tal como alcoholes alifáticos inferiores, mez-
15 clas de agua-alcohol, dimetilformamida o mezclas de disolventes que con-
tienen dimetilformamida. Las bases de Schiff, así obtenidas, son tau-
tómeras con la correspondiente forma oxazolidínica, en el caso de que
haya presentes grupos hidroxilo vecinos. Así, por ejemplo, la base de
Schiff de la fórmula V es tautómera con la forma oxazolidínica de la fór-
20 mula VI.



25 Entre ambas fórmulas existe por lo tanto un estado de equilibrio. Para
la reducción correspondiente al procedimiento esto carece de importancia.
Puede asimismo haber presente una forma oxazolidínica tautómera corres-
pondiente, cuando en el compuesto de la fórmula general II el doble enla-
30 ce está presente entre el átomo de nitrógeno secundario y el grupo CH₂

1 vecino, y el grupo Alc contiene un grupo hidroxil.

Es posible que el producto de reacción obtenido por reacción de los compuestos de la fórmula III con los compuestos de la fórmula IV, no sea necesario aislarlo para la reacción según el procedimiento sino tratarlo con el agente reductor, inmediatamente, en el mismo medio de reacción. Esto es válido especialmente, cuando como agente reductor se utiliza hidrógeno catalíticamente activado. En tal caso es también igualmente posible que el agente reductor, especialmente hidrógeno catalíticamente activado, esté presente ya desde el principio en la reacción de los compuestos de la fórmula III con compuestos de la fórmula IV. Correspondientemente, en el procedimiento se puede utilizar también, como compuesto de partida de la fórmula II, una mezcla de los componentes de partida de las fórmulas III y IV. Esto es especialmente posible, en el caso de que Y sea un grupo hidroxil más hidrógeno y/o que el grupo Alc no contenga ningún grupo oxo.

Además, compuestos de partida de la fórmula II pueden ser obtenidos haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula T-Alc-Hal, en la que T tiene el significado indicado, Alc es un grupo alcoholeno recto o ramificado de 2 a 5 átomos de carbono, que también está sustituido con un grupo hidroxil o por un grupo oxo, y Hal significa un átomo de halógeno, en las condiciones indicadas a continuación, con un compuesto $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-OY-CH}_2\text{-O-Ar}$, en la que Y y Ar tienen los significados indicados y el grupo amino primario puede estar también sustituido con un grupo protector usual. De manera análoga se puede hacer reaccionar también un compuesto de la fórmula T-Alc-NH₂, en la que T y Alc tienen los significados mencionados precedentemente, y el grupo amino puede contener así mismo un grupo protector usual, con un compuesto de la fórmula Hal-CH₂-OY-CH₂-O-Ar, en la que Ar e Y tienen los significados indicados y Hal es un átomo de halógeno.

Las reacciones que se acaban de mencionar pueden realizar

1 se sin disolvente adicional o en un disolvente o agente de dispersión
adecuado. Como disolvente o agente de dispersión se consideran, por
ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como por ejemplo benceno, me-
siliteno, tolueno, xileno; cetonas, tales como por ejemplo acetona, me-
5 tiletacetona; hidrocarburos halogenados, tales como por ejemplo cloro-
formo, tetracloruro de carbono, clorobenceno, cloruro de metileno; éte-
res, como por ejemplo, tetrahidrofurano y dioxano; sulfóxidos, como por
ejemplo dimetil sulfóxido; amidas de ácidos terciarias, tales como por
ejemplo, dimetilformamida y N-metilpirrolidona; alcoholes, tales como
10 por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, alcohol amílico, butanol ter-
ciario, etc. La reacción se realiza, por ejemplo, a temperaturas de
20°C a 200°C, preferentemente de 50 a 180°C o, también, de 80 a 120°C.
Si se utiliza un disolvente o un agente de dispersión, se trabaja fre-
cuentemente a la temperatura de reflujo de este agente. La reacción
15 transcurre con frecuencia ya también a la temperatura normal, o a una
temperatura comprendida entre 20 y 50°C.

Puede ser conveniente emplear en exceso el compuesto de
partida de la fórmula general T-Alc-Hal o T-Alc-NH₂, y/o añadir el otro
componente de reacción, en forma disuelta o suspendida, al componente
20 de reacción primeramente mencionado, disuelto o suspendido. La propor-
ción molar entre los compuestos T-Alc-Hal o T-Alc-NH₂, por una parte, y
el segundo componente de reacción, puede ser de 1:1 a 1:10 y, eventual-
mente, aún mayor. Eventualmente, la reacción puede ser realizada,
también, en presencia de agentes de fijación de ácidos, tales como car-
25 bonatos de metales alcalinos, carbonato potásico, carbonato sódico, hi-
dróxidos de metales alcalinos o bases terciarias.

En los productos del procedimiento, grupos amino y/o gru-
pos hidroxil presentes en el radical Ar se pueden acilar con ácidos ali-
fáticos de 1 a 6 átomos de carbono o con derivados de ácidos, reactivos,
30 de aquellos. Esta acilación puede tener lugar, por ejemplo, en disol-

1 ventas o agentes de suspensión inertes, tales como dioxano, dimetilfor-
mamida, benceno, tolueno, a temperaturas entre 0 y 200°C. Como agen-
tes de acilación se consideran: cetenas así como cloruros de ácidos o
bromuros de ácidos, anhídricos de ácidos o ésteres de ácidos, de ácidos
5 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, trietil-amina.
En el caso de los ésteres se trata, especialmente, de los formados con
alcoholes alifáticos inferiores. Se puede proceder también transfor-
mando primeramente, en el compuesto que ha de hacerse reaccionar, los
10 grupos que han de ser acilados (grupos hidroxilo, grupos amino), en el
correspondiente compuesto de metal alcalino, haciendo reaccionar aquel
en un disolvente inerte, tal como dioxano, dimetilformamida, benceno o
tolueno, con un metal alcalino, con hidruros de metales alcalinos o ami-
15 das de metales alcalinos (especialmente sodio o compuestos de sodio), a
temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C y añadiendo, después, se aña-
de el agente de acilación.

Además, los productos del procedimiento, en los que el
radical Ar contiene grupos hidroxilo, se pueden alcoholizar junto a estos
20 grupos hidroxilo de la manera usual. Como agentes de alcoholización se
consideran, por ejemplo: ésteres de la fórmula $RHal$, $ArSO_2OR$ y $SO_2(OR)_2$,
siendo Hal un átomo de halógeno (especialmente cloro, bromo o yodo) y
Ar un radical aromático, tal como por ejemplo, un radical fenilo o naft-
tilo eventualmente sustituido con uno o varios radicales alcoholo infe-
rior, y siendo R un grupo alcoholo C_1-C_6 o un grupo alquilano C_2-C_6 .
25 Son ejemplos ésteres alcohólicos de ácido para-toluenosulfónico, sulfra-
tos de dialcoholo inferior y similares. La reacción de alcoholización
se efectúa eventualmente con adición de agentes de fijación de ácidos
usuales, tales como carbonatos de metales alcalinos, piridina u otras
30 aminas terciarias usuales, a temperaturas entre 0 y 150 °C, en disolven-

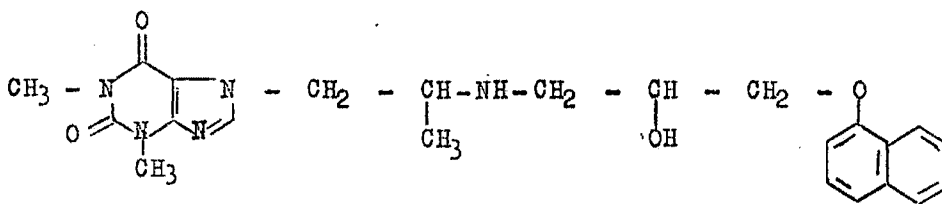
1 tes inertes, tales como alcoholes, dioxano, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o acetona, así como mezclas de tales disolventes.

La alcoholación puede tener lugar eventualmente también
 5 pasando por las correspondientes sales metálicas (por ejemplo, de metales alcalinos). Además de ello, la alcoholación es posible también con diazoalcanos (1 a 6 átomos de carbono) o diazoalquenos (2 a 6 átomos de carbono).

En lugar de los agentes de alcoholación y de acilación
 10 indicados, pueden emplearse también otros agentes químicamente equivalentes; usuales en la química (véase, por ejemplo, también: L.F. y Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc. New York, 1967, volumen 1, páginas 1303-4 y volumen 2, página 471). Evidentemente, en los compuestos obtenidos también pueden separarse
 15 de nuevo, de manera conocida, grupos acilo presentes.

Ejemplo

7-2-(3-naftil-(1)-oxi-2-hidroxi-propilamino)-propil7-teofilina



23,4 g de 1-bencilamino-3-(1-naftiloxi)-propanol-(2) y 15,0 g de 7-acetonil-teofilina o el producto de condensación obtenido a partir de éste, se hidrogenan en 300 ml de etanol, en presencia de 3 g de paladio
 25 -carbón al 5%, a 60°C. Después de terminada la absorción de hidrógeno, se filtra, se separa el disolvente por destilación, y la solución del residuo en metanol se acidifica con ácido clorhídrico isopropanólico. Se añade acetona hasta enturbiamiento permanente y se deja reposar durante dos días a la temperatura ambiente. El clorhidrato precipitado
 30 se filtra con succión, se recristaliza en metanol, y se hierve en aceto

1. na.

Rendimiento: 7,5 g; punto de fusión del clorhidrato: 203 a 206°C.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos pueden contener uno o varios compuestos de acuerdo con la invención o también mezclas de los mismos con otras sustancias farmacéuticamente activas. Para la preparación de los preparados farmacéuticos se pueden emplear los excipientes y sustancias auxiliares farmacéuticamente usuales. Los medicamentos pueden ser administrados por vía enteral, parenteral, oral o perlingual. Por ejemplo, la administración puede tener lugar en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios o líquidos. Como líquidos se consideran, por ejemplo: soluciones o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones inyectables, acuosas y oleosas.

15

REIVINDICACIONES

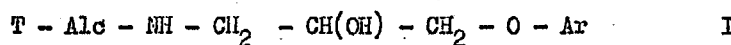
20

25

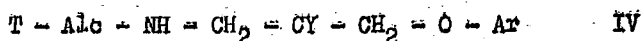
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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

30




1 en la que T significa el radical teofilinilo-(7) o teobrominilo-(1), Alc
 significa un grupo alcoholeno recto o ramificado, de 2 a 5 átomos de car
 5 bono, que puede estar también sustituido con un grupo hidroxilo, y Ar
 representa un radical aromático monocíclico o bicíclico condensado, car
 bocíclico o heterocíclico, no sustituido o sustituido con grupos alcohi
 10 lo de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alqueno de 2 a 6 átomos de car
 bono, grupos alquino de 2 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxi, 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 de carbono, radicales feni
 15 lo, 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 cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono o
 con grupos cicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, consistiendo el ra
 dical heterocíclico, en cada caso, en anillos individuales de 5 a 6
 20 miembros y pudiendo contener de 1 a 4 heteroátomos, y de sus sales, ca
 racterizado porque en un compuesto de la fórmula general

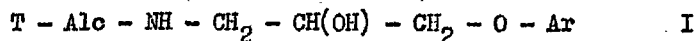


20 en la que T, Alc y Ar tienen los significados indicados, Y es oxígeno o
 un grupo hidroxilo más hidrógeno, el grupo Alc puede contener también un
 grupo oxo en lugar del grupo hidroxilo, y/o entre el átomo de nitrógeno se
 cundario y el grupo Alc o el otro grupo CH_2 vecino, hay presente en do
 ble enlace, se reducen uno o dos grupos oxo y/o un doble enlace y, even
 25 tualmente, se alcoholan y/o se acilan los compuestos obtenidos.

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

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracteri
 zado porque los compuestos de partida contienen grupos protectores y és
 30 tos son separados eventualmente después de la reacción.

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



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 re-
presenta un radical α -naftilo, un radical fenilo, un radical orto-ali-
loxifenilo, un radical para-aliloxifenilo, un radical indolilo-(4)-, un
radical 2-metil-indolilo-(4)- ó un radical 2,3-dimetil-indolilo-(4)-, y
las sales de los mismos.

10 5ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA-
DOS DE XANTINA".

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

15 Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid, 20. III. 1977

P.A.

20 Fernando de Eizoburu
Por Positivo

25

30

MLJ