



ESPAÑA

⑩ ES	⑪	NUMERO	⑩ AI
		485.178	
⑫	⑬	FECHA DE PRESENTACION	
		19-10-1979	

**PATENTE DE INVENCION**

Concedida el Registro de la Propiedad Industrial que figura en el presente documento de inscripción y en el que se ha tenido de la Memoria adjunta.

⑨ PRIORIDADES:	⑭ FECHA	⑮ PAIS
⑩ NUMERO		
78-10947-7	20-10-1978	Suecia

⑯ FECHA DE PUBLICIDAD	⑰ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑱ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 473/08	

⑲ TITULO DE LA INVENCION
"UN METODO PARA LA PREPARACION DE 3-ALCOHILXANTINAS"

⑳ SOLICITANTE (S)
ALTIETBOLAGET DRACO (LD 585-1 ES)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Fack, 221 01 Lund 1, Suecia

㉑ INVENTOR (ES)
Per Gunnar Kjellin y Carl Göran August Persson

㉒ TITULAR (ES)

㉓ REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-73.080)

Jga

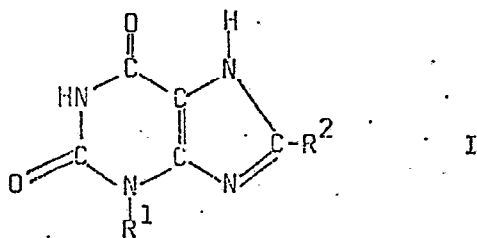
POOR QUALITY

1 La presente invención se refiere a nuevos compues-  
tos con actividad farmacológica, métodos e intermedios para  
prepararlos, y su uso terapéutico. La invención se refiere  
también a composiciones farmacéuticas que contienen los com-  
5 puestos. Más en particular, los nuevos compuestos de la in-  
vención están destinados al tratamiento de enfermedades cró-  
nicas obstructivas de las vías respiratorias (ECOR) o enfer-  
medades cardíacas.

10 El objeto de la presente invención es proporci-  
onar derivados de xantina que tienen potencia broncodilata-  
dora y cardiotónica, pero que no provocan convulsiones.

15 La teofilina y diversas sales de la misma se usan  
en el tratamiento de enfermedades crónicas obstructivas de  
las vías respiratorias (ECOR) y enfermedades cardíacas. Los  
efectos terapéuticos principales de la teofilina son rela-  
jar los músculos lisos bronquiales y estimular el músculo  
cardíaco. El principal inconveniente de la terapia con teo-  
filina es que la droga produce, con frecuencia significati-  
va, efectos secundarios tóxicos; los más comunes son náusea  
20 y alteración gástrica, y los más serios son convulsiones,  
que pueden conducir a la muerte.

Se ha hallado, según la presente invención, que  
los compuestos de fórmula:



1 y sus sales fisiológicamente aceptables, donde  $R^1$  es n-propilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo o ciclohexilmetilo, y  $R^2$  es hidrógeno o metilo, siempre que  $R^2$  sea metilo cuando  $R^1$  es n-propilo, n-butilo o isobutilo, poseen potencia broncodilatadora y cardiotónica, pero no provocan convulsiones. Esta ventajosa propiedad hace a los compuestos de la invención valiosos en el tratamiento de enfermedades crónicas obstructivas de las vías respiratorias (ECOR) y enfermedades cardiacas.

5 La presente invención también toma en consideración que los compuestos que estructuralmente se desvían de la fórmula (1), tras administración a un organismo vivo se pueden transformar en él a un compuesto de fórmula (1), y en esta forma estructural ejercen sus efectos. Esta consideración es otro aspecto de la invención.

15 La presente invención incluye las sales aceptables en farmacia de los compuestos de fórmula (1) con bases aceptables en farmacia. Con el término "sales aceptables en farmacia" se quiere decir sales cuyos cationes son relativamente inocuos para el organismo animal, cuando se usan en dosis terapéuticas, de manera que las propiedades farmacológicas beneficiosas de los compuestos originales de fórmula general (1) no están viciadas por los efectos secundarios imputables a aquellos cationes. Entre las sales adecuadas se incluyen las sales de metal alcalino, p. ej. sodio y potasio, y amónicas, y las sales de aminas de las que se sabe en la técnica que son aceptables en farmacia, p.ej. glicina, etilendiamina, colina, dietanolamina, trietanolamina, octadecilamina, dietilamina, trietilamina,

1- amino-2-propanol-2-amino-2-(hidroximetil)-propano-1,3-  
-diol y 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol.

Las sales aceptables en farmacia se pueden preparar haciendo reaccionar cantidades estequiométricas de un compuesto de fórmula (1) y la base apropiada, es decir, una base según se acaba de describir antes, por ejemplo a una temperatura elevada, con o sin un disolvente apropiado, preferiblemente seguido por recristalización con un disolvente apropiado, por ejemplo un disolvente hidroxílico, p.ej. agua, de la sal así formada.

En la práctica clínica los compuestos de la presente invención se administrarán normalmente por vía oral, rectal, nasal, sublingual, por inyección o por inhalación, en forma de una preparación farmacéutica que comprende el ingrediente activo en forma del compuesto original, u opcionalmente en forma de una sal del mismo aceptable en farmacia, en asociación con un vehículo aceptable en farmacia que puede ser un diluyente sólido, semisólido o líquido, o una cápsula ingerible, y tales preparaciones constituyen un aspecto adicional de la invención. Usualmente la sustancia activa constituirá usualmente entre 0,1 y 99% en peso de la preparación, por ejemplo entre 0,5 y 20% para preparaciones destinadas a inyección, y entre 0,1 y 50% para preparaciones destinadas a administración oral.

Para producir preparaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación para aplicación oral, que contienen un compuesto de la invención, el ingrediente activo se puede mezclar con un vehículo sólido pulverulento, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, manita, un almidón tal como almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina,

1 polvo de laminaria o polvo de pulpa de cítrico, un deriva-  
do de celulosa, polivinilpirrolidona o gelatina, y también  
puede comprender lubricantes tales como estearato de mag-  
nesio o cálcico, o un Carbowax<sup>®</sup> u otras ceras de polie-  
5 tilenglicol, y comprimir para formar tabletas o núcleos pa-  
ra grageas. Si se requieren grageas, los núcleos se pueden  
revestir, por ejemplo con soluciones de azúcar concentrado  
que pueden contener goma arábica, talco y/o dióxido de ti-  
tanio, o alternativamente con un agente formador de pelícu-  
10 la disuelto en disolventes orgánicos fácilmente volátiles  
u otros disolventes adecuados, o mezclas de disolventes  
orgánicos. Se pueden añadir a estos revestimientos coloran-  
tes, por ejemplo para distinguir entre diferentes conteni-  
dos de sustancia activa. Para la preparación de cápsulas de  
15 gelatina blandas (cápsulas cerradas en forma de perla) con-  
sistentes en gelatina y, por ejemplo, glicerina como plas-  
tificante, o cápsulas cerradas similares, la sustancia ac-  
tiva se puede mezclar con un Carbowax<sup>®</sup> o un aceite ade-  
cuado, tal como, p.ej., aceite de sésamo, aceite de oliva  
20 o aceite de cacahuete. Las cápsulas de gelatina dura pue-  
den contener granulados de la sustancia activa con vehícu-  
los sólidos pulverulentos tales como lactosa, sacarosa,  
sorbita, manita, almidones (por ejemplo almidón de patata,  
almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa,  
25 polivinilpirrolidona o gelatina, y también pueden compren-  
der estearato de magnesio o ácido esteárico como lubrican-  
tes.

Un compuesto de la invención se puede formular  
también como forma de dosis de acción mantenida, usando  
30 excipientes adecuados. Se pueden usar diferentes métodos

1 para control de la disponibilidad, p. ej. un procedimiento  
de difusión e intercambio de iones. Los métodos que usan  
el procedimiento de difusión se pueden ejemplificar por  
5 productos que implican gránulos o partículas revestidos,  
droga embebida en matriz, y formas ligeramente solubles.

Los polvos efervescentes se preparan mezclando  
el ingrediente activo con carbonatos no tóxicos o hidrogeno-  
nocarbonatos, p.ej. de sodio, potasio o calcio, tales como  
carbonato cálcico, carbonato potásico e hidrogenocarbonato  
10 potásico, ácidos no tóxicos sólidos, tales como ácido tar-  
tárico, ácido ascórbico y ácido cítrico, y, por ejemplo,  
aroma.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral  
pueden estar en forma de elixires, jarabes o suspensiones,  
15 por ejemplo soluciones que contienen de aproximadamente  
0,1% a 20% en peso de sustancia activa, azúcar, y una mez-  
cla de etanol, agua, glicerina, propilenglicol y opcional-  
mente aroma, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente  
dispersante.

20 Para aplicación parenteral por inyección, las  
preparaciones pueden comprender una solución o suspensión  
acuosa de las sustancias activas según la invención, deseca-  
blemente en concentración de 0,5-10%, y también opcional-  
mente un agente estabilizante y/o sustancias tampón, en  
25 solución acuosa. Las unidades de dosificación de la solu-  
ción se pueden encerrar ventajosamente en ampollas.

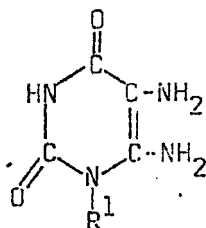
La dosis a la que se administran los ingredientes  
activos puede variar dentro de un intervalo amplio, y de-  
penderá de diversos factores tales como, por ejemplo, los  
30 requisitos individuales para cada paciente. Un intervalo

1 adecuado de dosis oral es de 50 a 1000 mg, dado 1-4 veces  
al día. Un intervalo de dosis adecuado para administración  
parenteral es de 20 a 500 mg.

5 Las composiciones farmacéuticas que contienen  
los ingredientes activos se pueden formular adecuadamente  
de manera que proporcionen dosis dentro de estos interva-  
los, ya sea como unidades de dosificación únicas o como  
unidades de dosificación múltiples.

10 Los compuestos de la invención se pueden preparar  
por cualquiera de los métodos siguientes.

A. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:

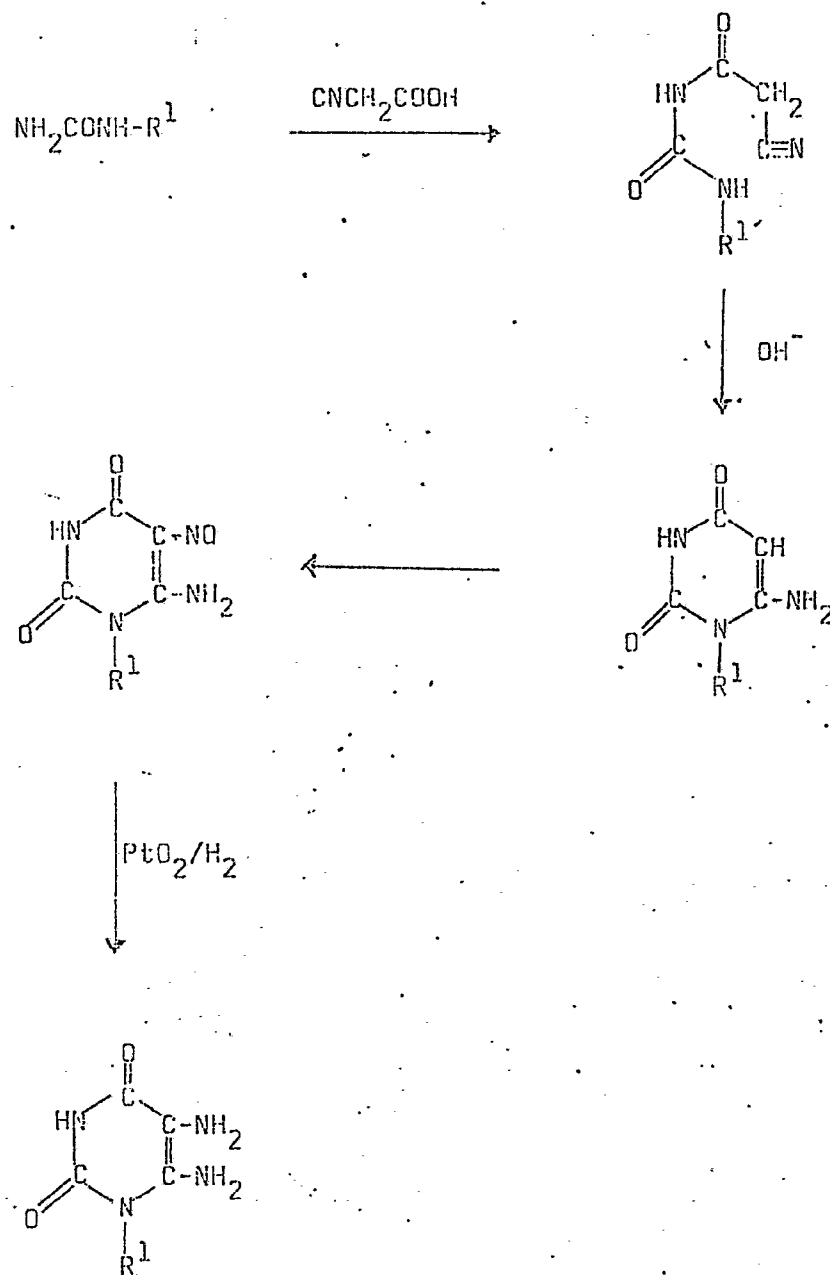


20 donde  $R^1$  es n-propilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-me-  
tilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo,  
ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilmetilo,  $R^2$  es hidró-  
geno o metilo, X es  $-COOH$ ,  $-CONH_2$  o  $-OC-O-CO-R^2$ , siempre  
que  $R^2$  sea metilo cuando  $R^1$  es n-propilo, n-butilo o iso-  
butilo, y, si es necesario, someter el producto obtenido  
25 a deshidratación.

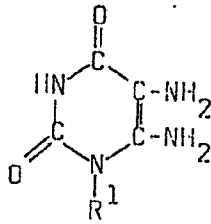
La deshidratación se puede efectuar, por ejemplo,  
calentando la mezcla de reacción en ausencia de disolvente,  
o calentando la mezcla con álcali, o hirviendo la mezcla  
en un disolvente de alto punto de ebullición.

30 El material de partida de los compuestos prepara-

dos según esta vía se puede obtener, por ejemplo, como se ilustra en el siguiente esquema de reacción, donde el radical  $R^1$  tiene el significado dado en la presente memoria descriptiva.



1 B. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



5

con un compuesto de fórmula:



10

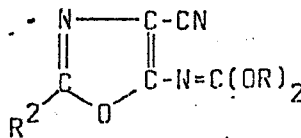
donde  $\text{R}^1$  es n-propilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilmetilo,  $\text{R}^2$  es hidrógeno o metilo,  $\text{X}^1$  es  $-\text{CHO}$  o

15  $-\text{CH} \begin{cases} \text{OQ}^1 \\ \text{OQ}^2 \end{cases}$ , siempre que  $\text{R}^2$  sea metilo cuando  $\text{R}^1$  es n-propilo, n-butilo o isobutilo, y someter el producto obtenido a ciclación oxidante.

$\text{Q}^1$  es hidrógeno o un grupo alcoholo con 1-3 átomos de carbono, y  $\text{Q}^2$  es un grupo alcoholo con 1-3 átomos de carbono. Preferiblemente  $\text{Q}^1$  y  $\text{Q}^2$  son metilo o etilo.

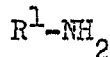
20

Para la ciclación oxidante se puede usar una variedad de agentes, p.ej. cloruro de tionilo,  $\text{SOCl}_2$ .  
C. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



25

con un compuesto de fórmula:

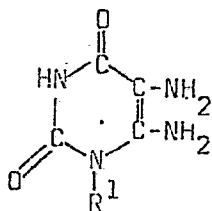


30 donde  $\text{R}^1$  es n-propilo, n-butilo o n-pentilo,  $\text{R}^2$  es hidrógeno o metilo, R es un grupo alcoholo inferior (con 1-3 átomos de carbono), siempre que  $\text{R}^2$  sea metilo cuando  $\text{R}^1$  es n-pro

1 - pila o n-butilo, y someter el producto obtenido a un medio  
básico.

Por este método se obtienen compuestos de fórmula  
la 1 donde R<sup>1</sup> es n-propilo, n-butilo o n-pentilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo,  
5 drógeno o metilo, siempre que R<sup>2</sup> sea metilo cuando R<sup>1</sup> es  
n-propilo o n-butilo.

Los compuestos intermedios de fórmula:



15 donde R<sup>1</sup> es n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-di-  
metilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o  
ciclohexilmetilo, no están descritos con anterioridad en  
la bibliografía. Son materiales de partida valiosos para  
la preparación, por los métodos A y B, de los compuestos  
de la invención. La preparación del material de partida  
se describe en relación con la descripción del método A.

20 Los mejores resultados cuando se efectúa la pre-  
sente invención se obtendrán cuando se usa el compuesto  
3-ciclopentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona.

Ejemplo 1. Preparación de 3-ciclopropil-3,7-dihidro-1H-pu-  
rina-2,6-diona VI

25 a) Preparación de 6-amino-1-ciclopropil-2,4-(1H,3H)-pirimidina-  
dinodiona II

A una solución de 64 g (0,75 moles) de ácido cian-  
oacético y 250 ml de anhídrido acético se añadieron 70 g  
(0,7 moles) de ciclopropilurea. La solución se agitó a 60-  
30 70°C durante 2 horas. Tras enfriar, se separaron por fil-

1 -tración cristales blancos, y se lavaron con etanol. Rendi-  
miento, 76,7 g (66%) de (I). Este se suspendió en 200 ml  
de agua caliente y se añadieron 55 ml de NaOH 5N en porcio-  
nes, de manera que la solución era básica todo el tiempo.  
5 La mezcla de reacción se trató a reflujo durante 20 minutos  
y luego se neutralizó con HCl 5N. Tras enfriar se separa-  
ron por filtración cristales blancos. Rendimiento, 31,7 g  
(42%) (II) RMN.

10 b) Preparación de 6-amino-1-ciclopropil-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona III

31,7 g (0,19 moles) de 6-amino-1-ciclopropil-2,4-  
-(1H,3H)-pirimidinodiona (II) se suspendieron en 250 ml de  
agua. Se añadieron a esto 45 ml de HCl 5N y 15 g de NaNO<sub>2</sub>  
(0,22 moles) que se disolvieron en agua. La mezcla de reac-  
15 ción se agitó durante 2 horas y, tras enfriar, los crista-  
les rojos se separaron por filtración y se lavaron con  
agua. Rendimiento 31,9 g (86%) (III) RMN.

c) Preparación de 1-ciclopropil-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-pi-  
rimidinodiona IV

20 15,9 g de 6-amino-1-ciclopropil-5-nitroso-2,4-  
-(1H,3H)-pirimidinodiona (III) se hidrogenaron catalítica-  
mente en 1 litro de DMF y en presencia de 0,1 g de PtO<sub>2</sub>,  
durante 4 horas y a temperatura ambiente, y a una presión  
de 200 kPa. El catalizador y los cristales se separaron  
25 por filtración y se lavaron con etanol. Rendimiento, 12,9 g  
(87%) (IV).

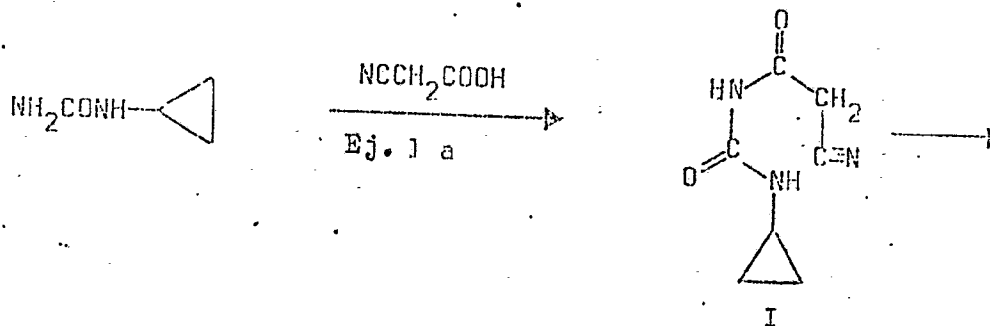
d) Preparación de 3-ciclopropil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-  
-diona VI

30 Una solución de 12 g de 1-ciclopropil-5,6-diamino-  
-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona (IV) en 50 ml de ácido fórmico

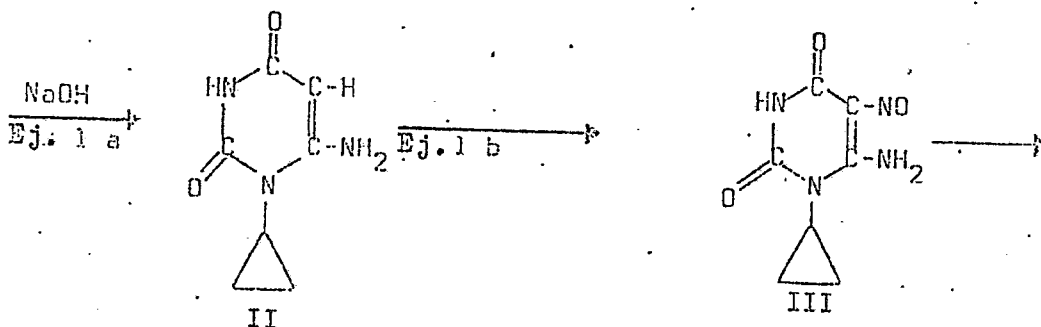
1 se trató a reflujo durante 2 horas. La solución caliente se filtró, y se añadieron 30 ml de cloroformo y luego se añadió éter lentamente. Los cristales recibidos se separaron por filtración. Rendimiento, 11,2 g (V). La amida (V) se trató a reflujo en 40 ml de NaOH 2N durante 1 hora, y luego se neutralizó con HCl 5N. Los cristales se separaron por filtración. Rendimiento, 7 g (60%) (VI) RMN (véase Tabla I).

Esquema de reacción:

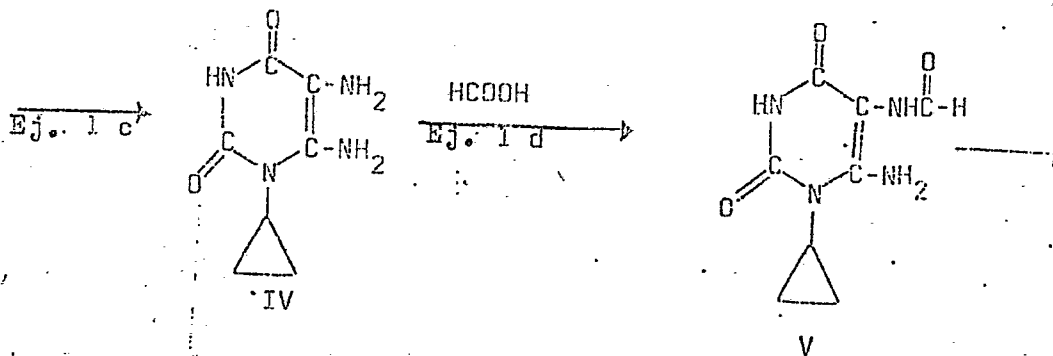
10



20



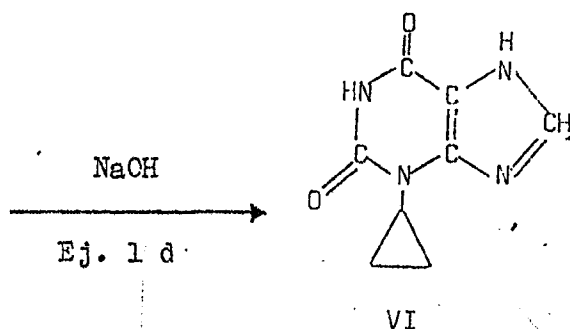
25



30

1

5



Ejemplo 2. Preparación de 3-ciclobutil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona XII

10

a) Preparación de 6-amino-1-ciclobutil-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona VIII

15

A una solución de 30 g (0,35 moles) de ácido cianacético y 100 ml de anhídrido acético se añadieron 36,1 g (0,32 moles) de ciclobutilurea. La solución se agitó a 60-70°C durante 2 horas. Tras enfriar, se separaron por filtración los cristales blancos y se lavaron con etanol. Rendimiento, 36,4 g (63%) (VII). Esto se suspendió en 100 ml de agua caliente y se añadieron 50 ml de NaOH 2N en porciones, de manera que la solución era básica todo el tiempo. La mezcla de reacción se trató a reflujo durante 20 minutos. Tras enfriar, se separaron por filtración cristales blancos. Rendimiento, 3,6 g (20%) (VIII) RMN.

20

b) Preparación de 6-amino-1-ciclobutil-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona IX

25

3 g (0,0166 moles) de 6-amino-1-ciclobutil-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona (VIII) se suspendieron en 25 ml de agua. Se le añadieron 4 ml de HCl 5N y 1,3 g de NaNO<sub>2</sub> (0,019 moles) que se disolvieron en agua. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y los cristales rojos se separaron por filtración y se lavaron con agua. Rendimiento, 3,1 g (89%) (IX) RMN.

30

08119

3. c) Preparación de 1-ciclobutil-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona X

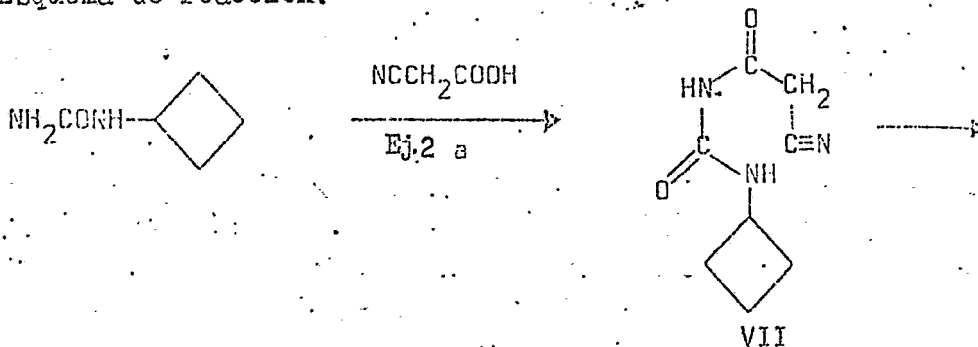
6,9 g de 6-amino-1-ciclobutil-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona (IX) se hidrogenaron catalíticamente en 250 ml de DMF y en presencia de 0,1 g de  $PtO_2$ , durante 2 horas y a temperatura ambiente y a una presión de 200 kPa. El catalizador y los cristales se separaron luego por filtración, y se lavaron con etanol. Rendimiento, 3,5 g (54%) (X).

10 d) Preparación de 3-ciclobutil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona XII

Una solución de 3,5 g de 1-ciclobutil-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona (X) en 20 ml de ácido fórmico se trató a reflujo durante 2 horas. La solución caliente se filtró, y se añadieron 20 ml de cloroformo, y luego se añadió éter lentamente. Los cristales recibidos se separaron por filtración. Rendimiento, 2,7 g (XI).

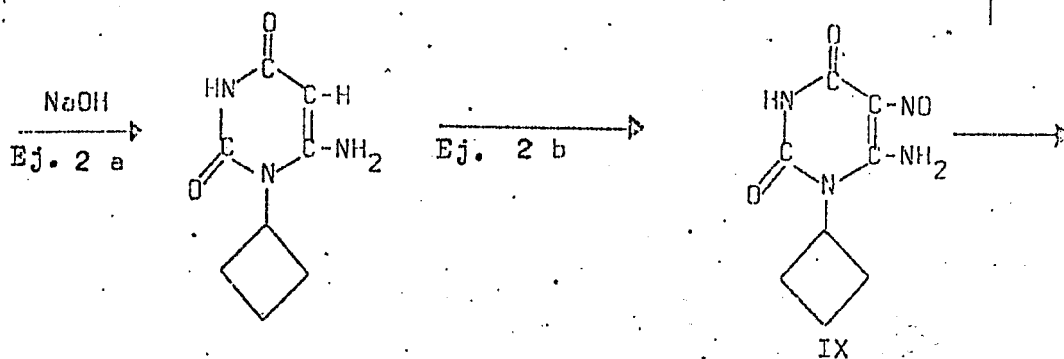
La amida (XI) se trató a reflujo en 20 ml de NaOH 2N durante 1 hora, y luego se neutralizó con HCl 5N. Los cristales se separaron por filtración y se recrystalizaron con 150 ml de etanol. Rendimiento, 1,4 g (38%) (XII) RMN (véase Tabla I).

Esquema de reacción:

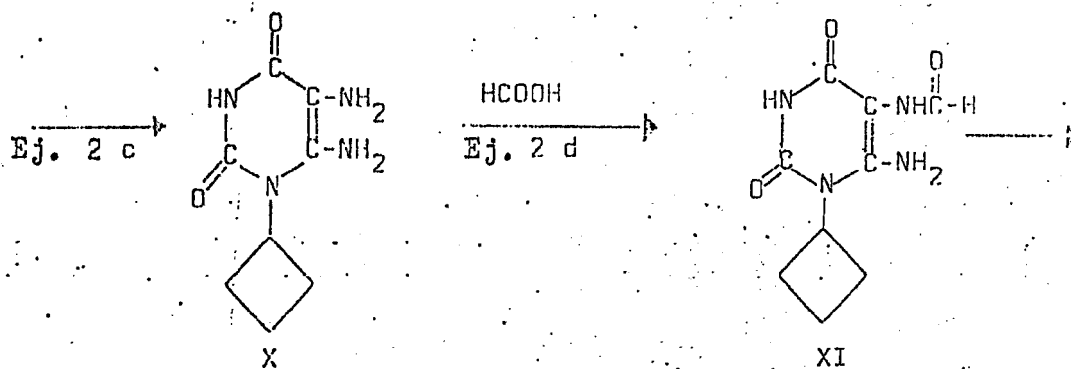


1

5

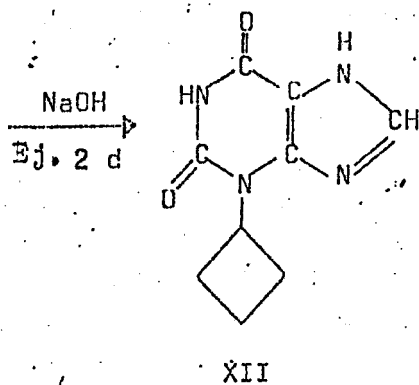


10



15

20



25

Ejemplo 3. Preparación de 3-ciclopentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona XVIII

a) Preparación de 6-amino-1-ciclopentil-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona XIV

A una solución de 136 g (1,6 moles) de ácido cianoacético y 400 ml de anhídrido acético se añadieron

30

08119

1 192 g (1,5 moles) de ciclopentilurea. La solución se agitó  
a 60-70°C durante 2 horas. Tras enfriar, se separaron cris-  
tales blancos por filtración y se lavaron con etanol. Ren-  
5 dimiento, 192 g (66%) (XIII). Esto se agitó en 500 ml de  
agua caliente y se añadieron 195 ml de NaOH 5N en porcio-  
nes, de manera que la solución era básica todo el tiempo.  
La mezcla de reacción se trató a reflujo durante 20 minu-  
tos, y luego se neutralizó con HCl 5N. Tras enfriar, se  
separaron por filtración cristales blancos de ciclopentil-  
10 urea (159 g). El filtrado se evaporó y el residuo se trató  
a reflujo con 200 ml de NaOH 1N. Tras enfriar, la ciclopent-  
tilurea se separó por filtración, y el filtrado se neutra-  
lizó con HCl 5N. Los cristales se separaron por filtración.  
Rendimiento, 3,8 g (2%) (XIV) RMN.

15 b) Preparación de 6-amino-1-ciclopentil-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-  
pirimidinodiona XV

12,4 g (0,064 moles) de 6-amino-1-ciclopentil-  
-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona (XIV) se suspendieron en 200  
ml de agua. Se le añadieron 14 ml de HCl 5N y 4,8 g de  
20 NaNO<sub>2</sub> (0,07 moles) que se disolvieron en agua. La mezcla  
de reacción se agitó durante 1 hora y se lavó con agua.  
Rendimiento, 12,9 g (90%) (XV) RMN.

c) Preparación de 1-ciclopentil-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-  
pirimidinodiona XVI

25 12,9 g de 6-amino-1-ciclopentil-5-nitroso-2,4-  
-(1H,3H)-pirimidinodiona (XV) se hidrogenaron catalítica-  
mente en 30 ml de HCl 2N y en presencia de 0,1 g de PtO<sub>2</sub>  
durante 3 horas, y a temperatura ambiente y a una presión  
de 200 kPa. El catalizador se separó por filtración y el  
30 filtrado se neutralizó con NaOH 5N. Los cristales se sepa-

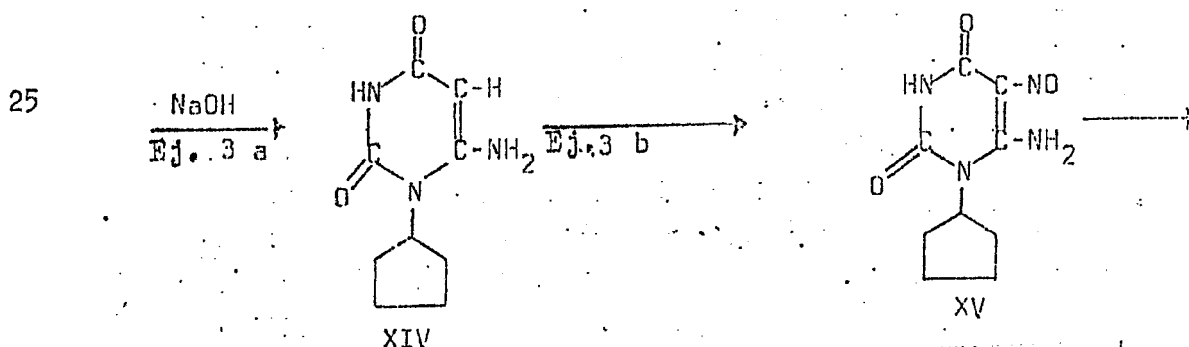
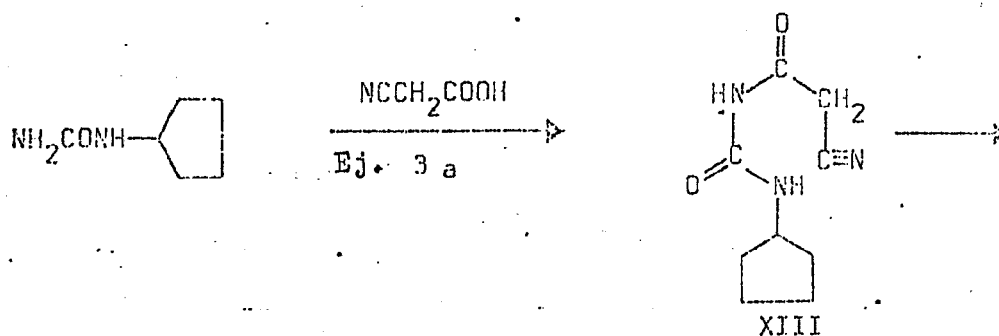
1 raron por filtración. Rendimiento, 6,1 g (50%) (XV).

d) Preparación de 3-ciclopentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-  
-diona XVIII

5 Una solución de 6,1 g de 1-ciclopentil-5,6-diami-  
no-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona (XVI) en 25 ml de ácido fórmico se trató a reflujo durante 1 hora. La solución caliente se filtró, y se añadieron 20 ml de cloroformo y luego se añadió éter lentamente. Los cristales recibidos se separaron por filtración. Rendimiento, 5,9 g (XVII).

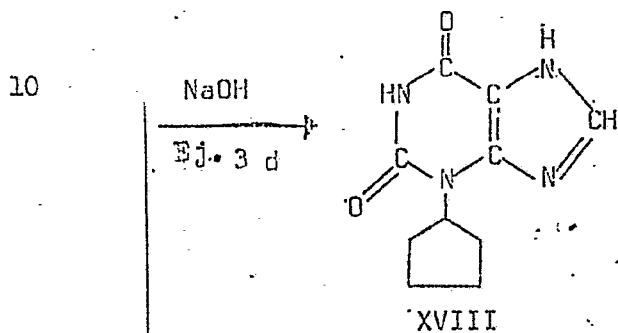
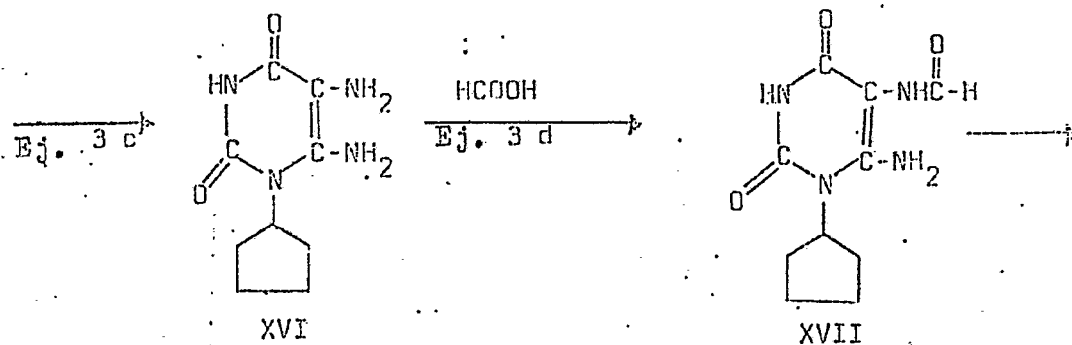
10 La amida (XVII) se trató a reflujo en 30 ml de NaOH 2N durante 1 hora, y luego se neutralizó con HCl 5N. Los cristales se separaron por filtración y se recrystalizaron con 400 ml de etanol. Rendimiento, 3,4 g (53%) (XVIII) RMN (véase Tabla I).

15 Esquema de reacción:



30

08119



15

Ejemplo 4. Preparación de 3,7-dihidro-3-ciclohexilmetil-  
-1H-purina-2,6-diona XXIV.

a) La preparación de 6-amino-1-ciclohexilmetil-2,4-(1H,3H)-  
-pirimidinodiona (XX) se efectuó según la descripción del  
Ejemplo 3 a.

20

b) La preparación de 6-amino-1-ciclohexilmetil-5-nitroso-  
-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona (XXI) se efectuó según la des-  
cripción del Ejemplo 3 b.

c) La preparación de 5,6-diamino-1-ciclohexilmetil-2,4-(1H,  
3H)-pirimidinodiona (XXII) se efectuó según la descripción  
del Ejemplo 2 c.

25

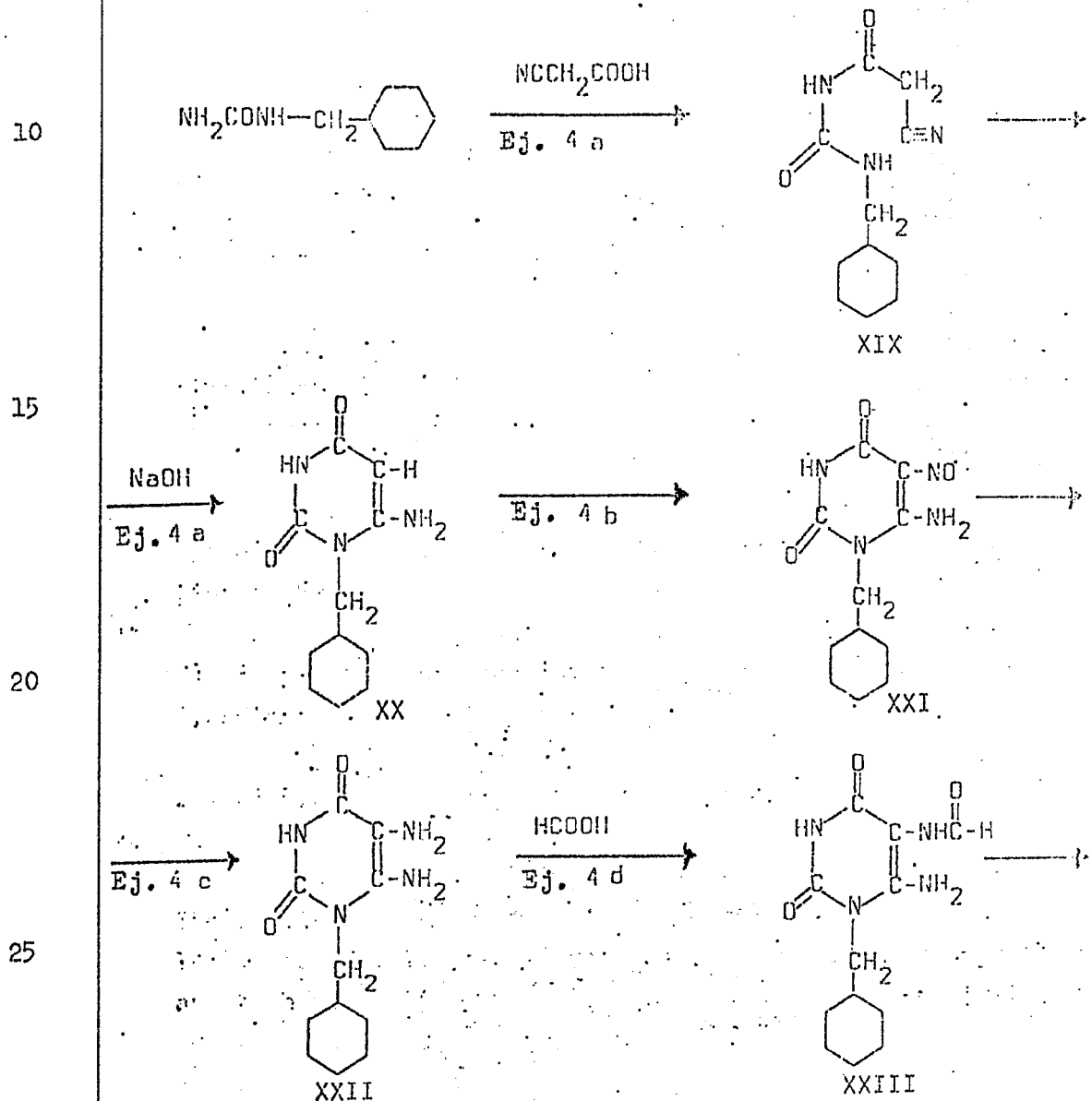
d) Preparación de 3,7-dihidro-3-ciclohexilmetil-1H-purina-  
-2,6-diona XXIV

30

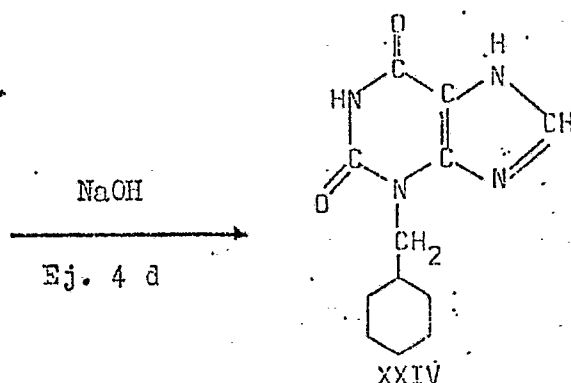
2 g de 5,6-diamino-1-ciclohexilmetil-2,4-(1H,3H)-  
pirimidinodiona (XXII) se trataron a reflujo en 10 ml de  
ácido fórmico durante 1 h. Se añadieron 5 ml de cloroformo,

1 y luego se añadió éter lentamente. Los cristales recibidos  
 se separaron por filtración. Rendimiento, 2,1 g (XXIII).  
 La amida (XXIII) se trató a reflujo en 15 ml de NaOH 2N,  
 5 durante 1 hora, y luego se neutralizó con HCl 5N. Rendimien-  
 to, 1,7 g (XXIV) RMN (véase Tabla I).

Esquema de reacción:



1



5

Ejemplo 5. Preparación de 3,7-dihidro-3-(2,2-dimetilpropil)-1H-purina-2,6-diona XXIX

10

a) La preparación de 6-amino-1-(2,2-dimetilpropil)-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona (XXVI) se efectuó según la descripción del Ejemplo 3. a.

b) Preparación de 6-amino-1-(2,2-dimetilpropil)-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona (XXVII)

15

A una solución de 7,0 g de XXVI en 50 ml de DMSO se añadieron 8 ml de HCl 5N y 2,7 g de  $\text{NaNO}_2$  disueltos en 5 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó 10 minutos a 50°C y luego se añadieron 100 ml de agua. Los cristales rojos se separaron por filtración. Rendimiento, 8 g (XXVII).

20

c) Preparación de 5,6-diamino-1-(2,2-dimetilpropil)-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona (XXVIII).

A una suspensión de 6,0 g de XXVII en 100 ml de agua se añadieron 13,0 g de ditionito sódico en porciones. Los cristales verdes se separaron por filtración y se lavaron con agua. Rendimiento, 4,0 g (XXVIII).

25

d) Preparación de 3,7-dihidro-3-(2,2-dimetilpropil)-1H-purina-2,6-diona (XXIX)

4,0 g de XXVIII se trataron a reflujo en 20 ml de formamida durante 30 minutos. Tras enfriar se añadieron 30 ml de etanol y los cristales amarillos se separaron por filtración y se recrystalizaron con 15 ml de DMF. Ren-

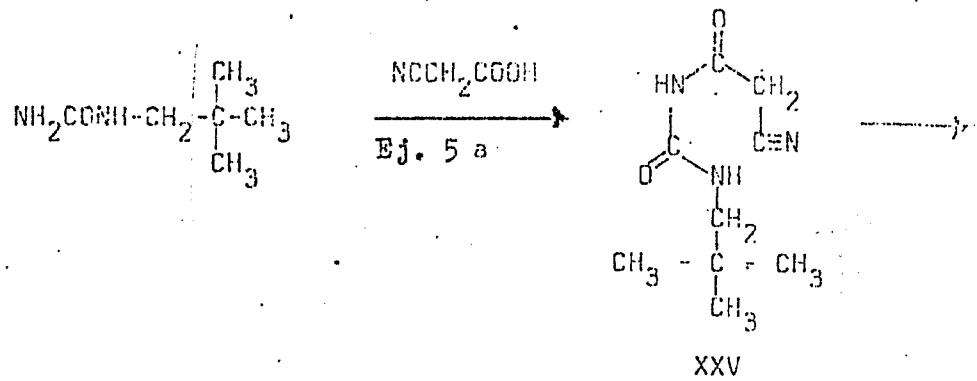
30

1

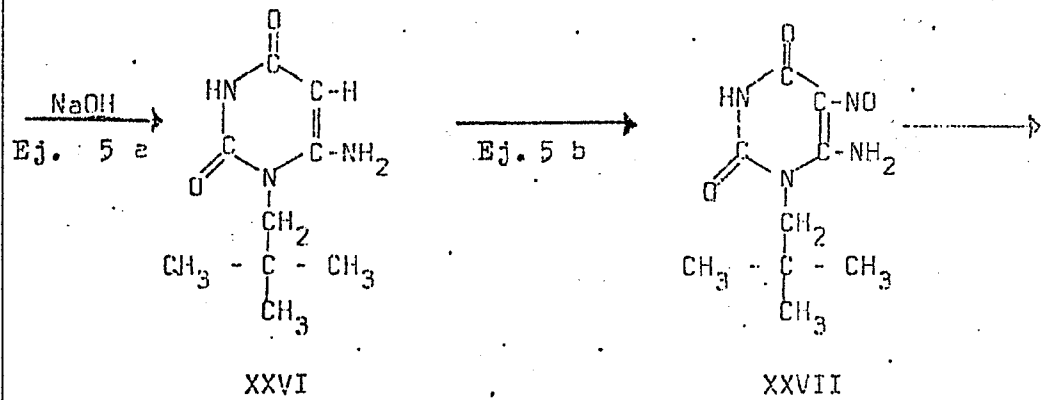
dimiento, 2,0 g (XXIX) RMN (véase Tabla I).

Esquema de reacción:

5

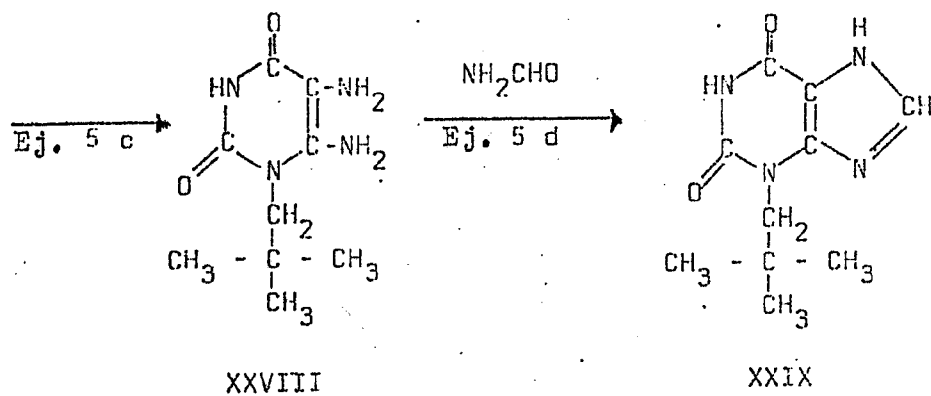


10



15

20



25

30

08119

1 Ejemplo 6. Preparación de 3,7-dihidro-8-metil-3-ciclohexil-  
metil-1H-purina-2,6-diona XXX

5 1 g de 5,6-diamino-1-ciclohexilmetil-2,4-(1H,3H)-  
-pirimidinodiona (XXII) se trató a reflujo en 5 ml de ácido  
acético durante 1 hora. Se añadieron 2 ml de cloroformo,  
y luego se añadió éter lentamente. Los cristales recibidos  
de la amida se separaron por filtración. Rendimiento, 1 g.

10 La amida se trató a reflujo en 10 ml de NaOH 2N  
durante 1 hora, y luego se neutralizó con HCl 5N. Los cris-  
tales se separaron por filtración y se recrystalizaron con  
80 ml de etanol. Rendimiento, 0,6 g (XXX) RMN (véase Tabla  
I).

Ejemplo 7. Preparación de 3-ciclopentil-3,7-dihidro-8-metil-  
-1H-purina-2,6-diona XXXI

15 1,6 g de 1-ciclopentil-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-  
-pirimidinodiona (XVI) se trataron a reflujo en 10 ml de  
ácido acético durante 15 min. Se añadieron 10 ml de cloro-  
formo, y luego se añadió éter lentamente. Los cristales  
recibidos de la amida se separaron por filtración. Rendi-  
miento, 2,0 g.

20 La amida se trató a reflujo en 5 ml de NaOH 2N  
durante 1 hora, y luego se neutralizó con HCl 5N. Los cris-  
tales se separaron por filtración y se recrystalizaron con  
25 ml de etanol al 80%. Rendimiento, 0,7 g (XXXI) RMN (véa-  
se Tabla I).

25 Ejemplo 8. Preparación de 3,7-dihidro-3-(2,2-dimetilpropil)-  
-8-metil-1H-purina-2,6-diona XXXIV

30 10,4 g de 5,6-diamino-1-(2,2-dimetilpropil)-2,4-  
-(1H,3H)-pirimidinodiona (XXVIII) se trataron a reflujo  
en 75 ml de ácido acético durante 1 hora. Se añadieron 50

1 ml de cloroformo, y luego se añadió éter lentamente. Los  
cristales recibidos se separaron por filtración. Rendimien-  
to, 11,4 g. La amida se trató a reflujo en 50 ml de NaOH  
5 1M durante 1 hora, y luego se neutralizó con HCl 5N. Ren-  
dimiento, 7,2 g (XXXIV). RMN (véase Tabla I).

Ejemplo 9. Preparación de 3,7-dihidro-8-metil-3-(2-metil-  
propil)-1H-purina-2,6-diona XXXV

10 10 g de 5,6-diamino-1-(2-metilpropil)-2,4-(1H,3H)-  
pirimidinodiona se trataron a reflujo en 50 ml de ácido  
acético durante 1 hora. Se añadieron 30 ml de cloroformo  
y luego se añadió éter lentamente. Los cristales recibidos  
se separaron por filtración. Rendimiento, 10,8 g. La ami-  
da se trató a reflujo en 30 ml de NaOH 2N durante 1 hora,  
y luego se neutralizó con HCl 5N. Los cristales se separa-  
15 ron por filtración y se recrystalizaron con 50 ml de ácido  
acético. Rendimiento, 3,3 g RMN (véase Tabla I).

TABLA I

Datos de RMN en  $\delta$

Disolvente DMSO-d<sub>6</sub> ( $\delta = 2,83$ )

		R <sub>3</sub>	R <sub>8</sub>	N <sub>1H</sub>	N <sub>7H</sub>
Ej. 1a	D 4161 (VI)	1H 3,20 m 4H 1,22 m	1H 8,35s	11,23b	13,80b
Ej. 2a	D 4164 (XII)	4H 2,36 m 1H 5,42 p 2H 3,43 p	1H 8,40s	11,43b	13,83b
Ej. 3a	D 4132 (XVIII)	1H 5,53 p 8H 2,17 m	1H 8,40s	11,43b	13,94b
Ej. 4a	D 4138 (XXIV)	2H 4,14 d 11H 1,63 m	1H 8,37s	11,37b	13,90b
Ej. 5a	D 4034 (XXIX)	2H 4,16 s 9H 1,23 s	1H 8,27s	11,40b	13,84b
Ej. 6	D 4137 (XXX)	2H 4,10 d 11H 1,60 m	3H 2,70s	11,27b	13,45b
Ej. 7	D 4134 (XXXI)	1H 5,50 p 8H 2,20 m	3H 2,68s	11,30b	13,43b
Ej. 8	D 4070 (XXXIV)	2H 4,08 s 9H 1,23 s	3H 2,67s	11,24b	13,40b
Ej. 9	D 4169 (XXXV)	2H 4,05 d 1H 2,50 h 6H 1,10 d	3H 2,63s	11,10b	13,27b

1 Los siguientes ejemplos ilustran cómo los compuestos de la invención se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas.

Ejemplo 10. Aerosol para inhalación

5	Sustancia activa	1,50 g
	"Miglyol" (marca registrada)	0,20 g
	"Frigen" (marca registrada)	
	11/12/113/114	hasta 100,0 g

10 "Frigen" se usa para indicar los hidrocarburos halogenados. "Frigen" 114 es el 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano, "Frigen" 113 es el 1,1-difluoro-2,2-dicloro-trifluorotricloroetano, "Frigen" 11 es el tricloromonofluorometano, y "Frigen" 12 es el diclorodifluorometano. "Miglyol" indica un triglicérido de aceites vegetales saturados. O un aerosol en polvo donde la sustancia activa se mezcla con lactosa.

15

Ejemplo 11. Tabletas

Cada tableta contiene:

	Sustancia activa	20,0 mg
20	Almidón de maíz	25,0 mg
	Lactosa	190,0 mg
	Gelatina	1,5 mg
	Talco	12,0 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
25		<hr/>
		250,0 mg

Ejemplo 12: Supositorios

Cada supositorio contiene:

	Sustancia activa	50,0 mg
	Palmitato de ascorbilo	1,0 mg
30	Base de supositorios (Imhausen H) hasta	2.000,0 mg

1 Ejemplo 13. Solución para inyección

Sustancia activa	2,000 mg
Hidróxido sódico	0,310 mg
Pirosulfito sódico	0,500 mg
5 Edétato disódico	0,100 mg
Cloruro sódico	8,500 mg
Agua estéril para inyección	hasta 1,00 g

Ejemplo 14. Tabletas sublinguales

Cada tableta contiene:

10 Sustancia activa	20,0 mg
Lactosa	85,0 mg
Agar	5,0 mg
Talco	5,0 mg

Ensayos farmacológicos15 Estudios de toxicidad aguda en ratones

Se usaron ratones NMRI machos, que pesaban 20-26 g, a dieta durante 6 h. Los compuestos, disueltos en NaOH 0,5M y solución de NaCl al 0,85% (pH 10,6-12,1), se administraron como sigue:

- 20 a) por vía intravenosa, 0,1 ml/10 g, a velocidad de inyección de 0,3 ml por minuto
- b) por vía oral, 0,1 ml/10 g

Se examinaron al menos siete niveles de dosis, aumentando las dosis en progresión geométrica de factor 1,2. Cada dosis se dió a 5 animales. Se observaron los animales para determinar signos de toxicidad durante 14 días después de la administración. La posición de las extremidades en los animales muertos indicaba si habían muerto con convulsiones o no.

30

En los estudios de toxicidad aguda se observó

1 que muchos compuestos de xantina provocan convulsiones.  
También se mostró repetidamente que esto ocurre con la  
teofilina. Sin embargo, no se observaron signos de activi-  
dad convulsiva (tal como patas traseras estiradas tónica-  
5 mente en animales muertos) en los animales a los que se  
dieron los compuestos de la invención.

Además, la actividad convulsiva se estudió infun-  
diendo lentamente medicamentos en las venas de la cola de  
ratones albinos. En este estudio se confirmó que las xan-  
10 tinas sustituidas con alcohol en 1 (teofilina y cafeína)  
produjeron consistentemente convulsiones tónicas, y que  
con los compuestos de la invención la muerte tuvo lugar  
sin signos de convulsiones tónicas (Tabla II).

#### Tráquea aislada de cobaya

15 Se mataron de un golpe en la cabeza cobayas de  
ambos sexos, que pesaban entre 150 y 250 g, y se sangra-  
ron. Se retiró la tráquea y se cortó en espiral, produciend-  
do una o dos preparaciones. Las preparaciones traqueales  
se montaron en baños de órgano que contenían solución de  
20 Krebs mantenida a 37°C con burbujeo de carbógeno (95% O<sub>2</sub> +  
5% CO<sub>2</sub>). La tensión isométrica, que refleja principalmente  
la actividad en el músculo traqueal circular, se registró  
mediante un transductor de desplazamiento de fuerza. La  
tensión inicial se fijó a 0,5 g, que era la tensión basal  
25 aproximada mantenida durante el experimento. La evaluación  
de los efectos relajadores se hizo cuando las preparaciones  
se habían contraído hasta una tensión estable, por adición  
al baño de 0,1 µg/ml de carbacolina. Los valores CE<sub>50</sub>, es  
decir, las concentraciones molares de xantinas requeridas  
30 para producir un 50% de respuesta máxima, se obtuvieron

1 de líneas de log concentración respuesta, y se usaron para  
calcular la potencia de la teofilina en relación a la de  
la droga de ensayo. Tras eliminar las drogas por lavado,  
5 la tráquea volvió a adoptar su tono basal, y se dejó es-  
tabilizar durante al menos 15 min antes de efectuar la si-  
guiente evaluación de la droga. Entre dos evaluaciones de  
teofilina se examinó el efecto de la droga de ensayo, y se  
comparó su valor  $CE_{50}$  con la media de los valores  $CE_{50}$  an-  
10 terior y siguiente de la teofilina. En la Tabla II se ilus-  
tran las relaciones de potencia. La teofilina es uno, por  
definición, y un valor mayor que uno indicó que la droga  
es más potente que la teofilina.

#### Corazones aislados de cobaya

15 Se retiraron inmediatamente los corazones de los  
cobayas sangrados, y se perfundieron con solución de Krebs  
oxigenada a 37°C, según Langendorff. El corazón se montó  
en un baño de órganos (25 ml) controlado termostáticamente,  
que contenía solución de Krebs. Se insertó en el ventrícu-  
20 lo derecho, a través de la arteria pulmonar, un catéter  
de polietileno con el extremo abierto, lleno de solución  
salina. El catéter se fijó a la arteria pulmonar con una  
ligadura justamente encima del plano valvular. Se conectó  
a un transductor de presión (P23 AC), haciendo posible el  
registro de los cambios de la presión intraventricular. A  
25 partir de ellos se obtuvo la frecuencia de contracción. Los  
medicamentos se administraron como inyecciones de una sola  
vez en la solución de perfusión.

TABLA II

Compuesto	Tráquea de cobaya, relaciones de potencia con teofilina	Ensayo de convulsión, ratones, i.v., Efectos	Muerte, mg/kg, i.v.	Corazón de cobaya, relaciones de potencia con teofilina, cronotrópica
Teofilina	1	conv. tónicas, 30/30	446,3 ± 9,6	1
Cafeína	~1	conv. tónicas, 20/20	391,7 ± 17,7	0,5
D 4034 XXIX	3	pérdida de equilibrio, salivación	519,1 ± 16,6	3
D 4070 XXXIV	1,8	pérdida de equilibrio	693,3 ± 22,2	1,5
D 4138 XXIV	5	pérdida de equilibrio, salivación	543,6 ± 31,7	15
D 4137 XXX	4	pérdida de equilibrio, salivación	493,1 ± 19,4	10
D 4132 XVIII	5,65	pérdida de equilibrio, salivación	593 ± 21,9	3,4
D 4134 XXXI	5,85			
D 4164 XII	3,8	pérdida de equilibrio (conv. clónicas/tónicas 3/10)	519,2 ± 16,86	2,1
D 4161 VI	0,5	sacudidas únicas y conv. clónicas 1/10, pérdida de equilibrio	1030 ± 39,3	
D 4169 XXXV	10,3	pérdida de equilibrio conv. clónica única	488,2 ± 8,1	4

- 1 -VI = 3-ciclopropil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona  
 XII = 3-ciclobutil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona  
 XVIII = 3-ciclopentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona  
 XXIV = 3,7-dihidro-3-ciclohexilmetil-1H-purina-2,6-diona  
 5 XXIX = 3,7-dihidro-3-(2,2-dimetilpropil)-1H-purina-2,6-diona  
 XXX = 3,7-dihidro-8-metil-3-ciclohexilmetil-1H-purina-2,6-  
 -diona  
 XXXI = 3-ciclopentil-3,7-dihidro-8-metil-1H-purina-2,6-diona  
 XXXIV = 3,7-dihidro-3-(2,2-dimetilpropil)-8-metil-1H-purina-  
 10 -2,6-diona  
 XXXV = 3,7-dihidro-8-metil-3-(2-metilpropil)-1H-purina-2,6-  
 -diona

Leyenda de la tabla

15 La columna izquierda relaciona las relaciones mo-  
 lares de potencia para la broncodilatación, entre la teofi-  
 lina y diversos compuestos de xantina. Los síntomas tóxicos  
 que tienen lugar antes de la muerte, en ratones que reciben  
 una infusión de droga a velocidad constante, i.v., se señalan  
 en la columna central. Las convulsiones (conv.) tónicas  
 20 son un efecto consistente de la teofilina y cafeína (30 de  
 30 y 20 de 20 animales ensayados, respectivamente, tenían  
 marcadas convulsiones tónicas), Cada uno de los otros com-  
 puestos se ensayaron en 10 animales, y en ningún caso se  
 indujo convulsión tónica. Sin embargo, las notas indican  
 25 que unos pocos animales que reciben D 4164, D 4161 o D 4169  
 presentaron una convulsión de tipo clónico o un tipo de  
 convulsión clónica/tónica mixta, pero de intensidad muy  
 moderada en comparación con el efecto que se ve en la teo-  
 filina y cafeína. La última columna de la derecha indica  
 30 la actividad cardiotónica como potencia cronotrópica positiva.

1

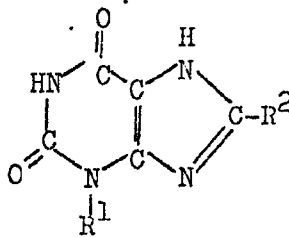
## REIVINDICACIONES

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.- Método para la preparación de 3-alcoholxantinas de fórmula

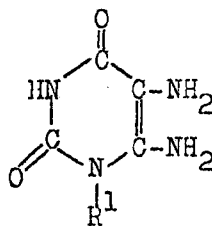


1

15

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en la cual fórmula  $R^1$  es n-propilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilmetilo, y  $R^2$  es hidrógeno o metilo, siempre que  $R^2$  sea metilo cuando  $R^1$  es n-propilo, n-butilo o isobutilo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

25



con un compuesto de fórmula

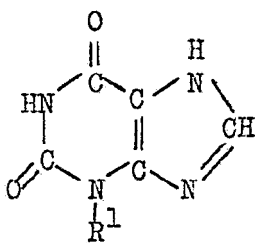


donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen las definiciones antes dadas, y X es  $-COOH$ ,  $-CONH_2$  o  $-OC-O-CO-R^2$ , y, si es necesario, someter el producto obtenido a deshidratación, tras lo cual, si se

30

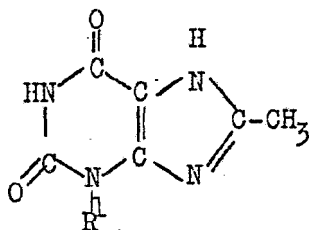
desea, el compuesto obtenido se convierte en una sal fisiológicamente aceptable.

2ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el que se prepara el compuesto de fórmula:



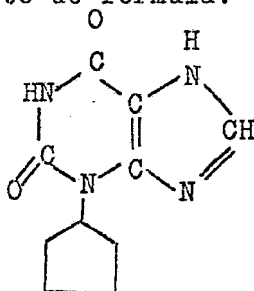
10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, donde R<sup>1</sup> es n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilmetilo.

15 3ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el que se prepara el compuesto de fórmula:



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, donde R<sup>1</sup> es n-propilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilmetilo.

25 4ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el que se prepara el compuesto de fórmula:



5a.- Un método para la preparación de 3-alco-  
hilxantinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

5

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 04.DIC.1979

P.A.

Fernando de Elzaburu  
Por Poder

IFG/./