

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|--|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : C07D 473/04, A61K 31/52 C07D 473/06, 473/08 | | A2 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/ 00523 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Januar 1987 (29.01.87) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP86/00401 | (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Juli 1986 (08.07.86) | (31) Prioritätsaktenzeichen: P 35 25 801.2 | (32) Prioritätsdatum: 19. Juli 1985 (19.07.85) |
| (33) Prioritätsland: DE | (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt am Main 80 (DE). | (72) Erfinder;und | (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : GEBERT, Ulrich [DE/ DE]; Albert-Lortzing-Strasse 2, D-6233 Kelkheim (DE). OKYAYUZ-BAKLOUTI, Ismahan [DE/DE]; Ernst-von-Harnack-Strasse 18, D-6200 Wiesbaden (DE). THORWART, Werner [DE/DE]; Am Gänsborn 3b, D-6203 Hochheim am Main (DE). |
| (74) Anwalt: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT; Zentrale Patentabteilung/V.Gr.3, Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt am Main 80 (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CF (OAPI Patent), CG (OAPI Patent), CH (europäisches Patent), CM (OAPI Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GA (OAPI Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), ML (OAPI Patent), MR (OAPI Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SN (OAPI Patent), SU, TD (OAPI Patent), TG (OAPI Patent), US. | |
| Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts. | | | |
| (54) Title: TERTIARY HYDROXYALKYLXANTHINES, THEIR MANUFACTURING PROCESS, MEDICINES CONTAINING THEM AND USE THEREOF | | | |
| (54) Bezeichnung: TERTIÄRE HYDROXYALKYLXANTHINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, DIE SIE ENTHALTENDEN ARZNEIMITTEL UND IHRE VERWENDUNG | | | |
| (57) Abstract | | | |
| <p>Tertiary hydroxyalkylxanthines having the general formula (I), characterized by the fact that at least one of the residues R¹ and R³ represents a tertiary hydroxyalkyl group of formula (Ia) in which R⁴ represents an alkyl group having up to 3 carbon atoms and n a whole number from 2 to 5; the other residue which may remain R¹ or R³ is a hydrogen atom or an aliphatic hydrocarbon residue R⁵ having up to 6 carbon atoms, in which the carbon chain may be separated by a maximum of two oxygen atoms or be substituted by an oxo group or two hydroxy groups at the most, and R² represents an alkyl group with 1 to 4 carbon atoms. Also described is a process for manufacturing these compounds, which are suitable for the manufacture of medicines, in particular for use in the prevention and/or treatment of peripheral and/or cerebral irrigation disorders.</p> | | | <p>(I)</p> |
| (57) Zusammenfassung | | | <p>(Ia)</p> |
| <p>Tertiäre Hydroxyalkylxanthine der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer der Reste R¹ und R³ eine tertiäre Hydroxyalkylgruppe der Formel (Ia) darstellt, in der R⁴ eine Alkylgruppe mit bis zu 3 C-Atomen und n eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeuten, der gegebenenfalls vorhandene andere Rest R¹ oder R³ für ein Wasserstoffatom oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoff-Rest R⁵ mit bis zu 6 C-Atomen steht, dessen Kohlenstoffkette von bis zu 2 Sauerstoffatomen unterbrochen oder mit einer Oxogruppe oder bis zu zwei Hydroxygruppen substituiert sein kann, und R² eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen darstellt. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen. Diese Verbindungen eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Verwendung in der Vorbeugung und/oder Behandlung von peripheren und/oder cerebralen Durchblutungsstörungen.</p> | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | FR | Frankreich | ML | Mali |
| AU | Australien | GA | Gabun | MR | Mauritanien |
| BB | Barbados | GB | Vereinigtes Königreich | MW | Malawi |
| BE | Belgien | HU | Ungarn | NL | Niederlande |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | NO | Norwegen |
| BR | Brasilien | JP | Japan | RO | Rumänien |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KR | Republik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LK | Sri Lanka | SU | Soviet Union |
| DE | Deutschland, Bundesrepublik | LU | Luxemburg | TD | Tschad |
| DK | Dänemark | MC | Monaco | TG | Togo |
| FI | Finnland | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |

Tertiäre Hydroxyalkylxanthine, Verfahren zu ihrer Herstellung,
die sie enthaltenden Arzneimittel und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Xanthinderivate mit mindestens einer tertiären Hydroxyalkylgruppe in 1- oder 7-Stellung, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln, die sich insbesondere zur Behandlung von peripheren und cerebralen Durchblutungsstörungen eignen.

Es sind bereits durchblutungsfördernd wirkende 1-Oxoalkyl-3,7-dialkyl- und 7-Oxoalkyl-1,3-dialkylxanthine bzw.

10. 1-Hydroxyalkyl-3,7-dialkyl- und 7-Hydroxyalkyl-1,3-dialkylxanthine mit sekundärer Alkoholfunktion bekannt. Innerhalb dieser Stoffgruppe hat das Vasotherapeutikum Pentoxifyllin, das 3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl)-xanthin, beachtliche therapeutische Bedeutung für die medikamentöse Behandlung sowohl
15 peripherer als auch cerebraler Durchblutungsstörungen erlangt. Als vasoaktives Medikament der neueren Generation (Schweiz. med. Wschr. 111 (1981), S. 637 - 640)

besitzt es heute in vielen Ländern beispielsweise einen festen Platz unter den zur Therapie der peripheren arteriellen Ver-
20 schlußkrankheit angewandten Arzneimitteln, während es in einigen Ländern mit großem Erfolg auch bei cerebralem Durchblutungsmangel eingesetzt wird.

Der klinisch gut etablierten Wirkung dieses Präparates steht
25 jedoch der Nachteil gegenüber, daß sowohl der Wirkstoff per se als auch sein erster, ebenfalls pharmakologisch aktiver Metabolit, das 1-(5-Hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthin, einer schnellen und vollständigen Biotransformation bei Tier und Mensch unterliegen, die fast

30 ausschließlich über die enzymatische Oxydation der Oxo- bzw. Hydroxyhexyl-Seitenkette verläuft und mit einem ausgeprägten "Leber-first-pass"-Effekt verbunden ist. Dies be-

deutet, daß vor allem bei oraler Applikation ein erheblicher Anteil der verabreichten Dosis nach Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt und Transport über das Pfortadersystem zur Leber, dem wichtigsten Filterorgan für Fremdstoffe, bereits im Verlaufe der ersten Leberpassage von arzneimittelabbauenden Enzymen metabolisiert wird, so daß trotz vollständiger Absorption nur ein bestimmter Teil des Pharmakons in unveränderter Form den systemischen, großen Blutkreislauf erreicht. Der "First-pass"-Effekt, auch prä-systemische Elimination genannt, führt somit zu einer Verminderung der systemischen Verfügbarkeit an unveränderter Wirksubstanz. Das eigentliche Handikap eines ausgeprägten "First-pass"-Effektes besteht jedoch weniger darin, daß die orale Dosis auf dem Weg in die systemische Zirkulation reduziert wird, sondern daß dieser Vorgang in der Regel eine große intra- und interindividuelle Variabilität aufweist (Schweiz. med. Wschr. 110 (1980) S. 354 - 362), die die Aufstellung verbindlicher Dosierungsschemata erschwert und damit den Therapieerfolg beeinträchtigen kann.

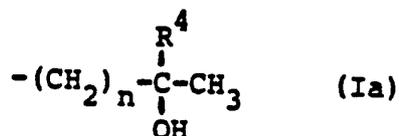
20

Dieser unbefriedigende Sachverhalt begründet den verständlichen Wunsch der Kliniker und die intensive Suche der pharmazeutischen Forschung nach neuen Xanthinverbindungen, die bei ähnlich guter oder womöglich noch stärkerer pharmakologischer Wirkung und gleicher hervorragender Verträglichkeit eine deutlich größere metabolische Stabilität besitzen, damit einen wesentlich geringeren oder gar vernachlässigbaren "First-pass"-Effekt aufweisen und folglich die Therapiesicherheit bezüglich der zuvor beschriebenen Dosierungsprobleme entscheidend verbessern. Derartige Präparate würden einen echten Fortschritt in der medikamentösen Therapie peripherer und cerebraler Durchblutungsstörungen darstellen, die in den industrialisierten Ländern zu den häufigsten Krankheits- und Todesursachen zählen.

30

Überraschend wurde nun gefunden, daß die bislang nicht untersuchte Alkylverzweigung des sekundären Hydroxyalkylrestes an dem die Hydroxylgruppe tragenden Kohlenstoffatom unabhängig von der Stellung dieses Restes am Xanthingerüst in 1- und/oder 7-Position zu Verbindungen führt, deren Hydroxyalkyl-Seitenkette mit nunmehr tertiärer Alkoholstruktur gegenüber den mischfunktionellen mikrosomalen Oxydasen der Leber stabil ist und die gleichzeitig auch die anderen vorgenannten therapeutischen Anforderungen erfüllen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit tertiäre Hydroxyalkylxanthine der allgemeinen Formel I (s. Patentanspruch 1), in der mindestens einer der Reste R^1 und R^3 eine verzweigte Hydroxyalkylgruppe der Formel



mit tertiärer Alkoholfunktion darstellt, wobei R^4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen und n eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeuten, der gegebenenfalls vorhandene andere Rest

R^1 oder R^3 für ein Wasserstoffatom oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoff-Rest R^5 mit bis zu 6 C-Atomen steht, dessen Kohlenstoffkette von bis zu 2 Sauerstoffatomen unterbrochen oder mit einer Oxogruppe oder bis zu zwei Hydroxygruppen substituiert sein kann, und R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen darstellt.

Bevorzugt sind dabei solche Verbindungen der Formel I, bei denen R^2 für eine Methyl- oder Äthylgruppe steht. Gleichmaßen bevorzugt sind jene Verbindungen der Formel I, in denen nur einer der beiden Reste R^1 oder R^3 die vorstehend definierte tertiäre Hydroxyalkylgruppe darstellt. Weiterhin bevorzugt sind solche Verbindungen, bei denen R^4

- 4 -

für eine Methylgruppe steht und n eine ganze Zahl von 3 bis 5 bedeutet, so daß der tertiäre Hydroxyalkylrest Ia entweder $[(\omega - 1)\text{-Hydroxy-}(\omega - 1)\text{-methyl}]$ -pentyl, -hexyl oder -heptyl darstellt, insbesondere solche, bei denen R^2 Methyl oder Äthyl bedeutet. Weiterhin sind diejenigen Verbindungen der Formel I besonders hervorzuheben, in denen R^1 die tertiäre Hydroxyalkylgruppe darstellt und R^3 für Alkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen steht, wie etwa das 7-Äthoxymethyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin.

10

Repräsentative Reste für die Gruppe R^5 in der Position von R^1 oder R^3 sind beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl und Hexyl, deren Hydroxy- und Oxo-Derivate, deren Hydroxy-bzw. Oxogruppe durch mindestens 2 C-Atome vom Stickstoff getrennt ist, wie Hydroxyäthyl, 2- und 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-, 3- und 4-Hydroxybutyl, 2-Hydroxy-2-methylpropyl, 3,4-Dihydroxybutyl, 4,5- bzw. 3,4-Dihydroxypentyl, 5,6- bzw. 4,5-Dihydroxyhexyl, 4-Hydroxypentyl, 5-Hydroxyhexyl, 2-Oxopropyl, 3-Oxobutyl, 4-Oxopentyl und 5-Oxohexyl, sowie die Alkoxyalkyl- und Alkoxyalkoxyalkylgruppen, wie etwa Methoxy-methyl, -äthyl und -propyl, Äthoxy-methyl, -äthyl und -propyl, Propoxy-methyl und -äthyl, Methoxyäthoxy-methyl und -äthyl und Äthoxyäthoxy-methyl und -äthyl.

25 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der neuen tertiären Hydroxyalkylxanthine.

Eine Ausführungsform besteht beispielsweise darin, daß man
a) 3-Alkylxanthine der Formel II (s. Patentanspruch 6),
30 in der R^2 Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen darstellt, mit Alkylierungsmitteln der Formel III (s. Patentanspruch 6), in der X Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Jod, oder eine Sulfonsäureester- oder Phosphorsäureester-Gruppierung ist und R^4 und n die oben genannten Bedeutungen haben, zu
35 erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I b (s. Patentanspruch 6) mit einer tertiären Hydroxyalkylgruppe in der Position von R^3 und Wasserstoff in der Position von R^1 um-

setzt, und diese

a₁) mit demselben oder einem anderen Alkylierungsmittel der Formel III zu erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I c (s. Patentanspruch 6) mit zwei gleichen oder verschiedenen tertiären Hydroxyalkylgruppen in den Positionen von R¹ und R³ alkyliert oder

a₂) durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel R⁵-X (IV), in der X die bei Formel III und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben, in erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I d (s. Patentanspruch 6) umwandelt, wobei in allen Fällen zweckmäßig in Gegenwart basischer Mittel gearbeitet wird oder die Xanthine in Form ihrer Salze eingesetzt werden.

Eine andere Ausführungsform b) besteht darin, daß man 1,3-dialkylierte Xanthine der Formel V (s. Patentanspruch 6), zweckmäßig in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze, durch einstufige Umsetzung mit einer Verbindung der Formel III in der 7-Stellung zu Verbindungen der Formel Id substituiert.

20

Eine weitere Ausführungsform c) besteht darin, daß man die 3-Alkylxanthine der Formel II, ebenfalls vorzugsweise in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze, zuerst mit einer Verbindung der Formel R⁶-X (IVa) unter Bildung von 3,7-disubstituierten Xanthinen der Formel VI (s. Patentanspruch 6), in der R⁶ die für R⁵ genannte Bedeutung hat oder Benzyl oder Diphenylmethyl bedeutet, umsetzt und diese anschließend, wieder bevorzugt in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze, mit einer Verbindung der Formel III in 1-Stellung substituiert, wobei Verbindungen der Formel I e (s. Patentanspruch 6) erhalten werden, und jene Verbindungen der Formel I e, in denen R⁶ eine Benzyl- oder Diphenylmethylgruppe oder aber einen Alkoxy-methyl- oder Alkoxyalkoxymethyl-Rest darstellt, unter reduzierenden bzw. hydrolytischen Bedingungen in erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I f (s. Patentanspruch 6) überführt,

35

die man gewünschtenfalls nachträglich wieder mit einer Verbindung der Formel III oder IV zu erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ic bzw. Ie umsetzt.

- 5 Eine weitere Ausführungsform d) besteht darin, erfindungsgemäße Verbindungen der Formel Id bzw. Ie, in denen R⁵ bzw. R⁶ einen Oxoalkyl-Rest bedeutet, mit üblichen Reduktionsmitteln an der Ketogruppe zu den entsprechenden erfindungsgemäßen hydroxyalkylierten Xanthinen zu reduzieren.

10

Die hierbei als Ausgangsstoffe verwendeten 3-Alkyl- oder 1,3-Dialkylxanthine der Formel II bzw. V und "Alkylierungsmittel" der Formeln III, IV und IVa sind größtenteils bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden
15 leicht herstellen. So können die tertiären Alkohole der Formel III beispielsweise durch metallorganische Synthese erhalten werden, indem man die sterisch nicht gehinderten Halogenketone der Formel Hal-(CH₂)_n-CO-CH₃ (VIIa) in einer sogenannten Aufbaureaktion unter reduktiver Alkylierung der
20 Carbonylgruppe mit Alkyl-metall-Verbindungen R⁴-M, worin M Metall, vornehmlich Magnesium, Zink oder Lithium bedeutet, etwa in Form der Alkylmagnesiumhalogenide R⁴-MgHal (Grignard-Verbindungen) oder der Alkyllithium-Verbindungen R⁴-Li unter üblichen Bedingungen umsetzt (s. z.B. Houben-Weyl, Bd. VI/1 a,
25 Teil 2 (1980), S. 928-40, insbesondere S. 1021 ff. und 1104-1112). Eine gleichartige Umsetzung der Halogenketone gemäß Formel Hal-(CH₂)_n-CO-R⁴ (VIIb) mit Methylmagnesiumhalogeniden oder Methyllithium führt ebenfalls zum Ziel.

30 Auch die den Formeln VIIa und VIIb entsprechenden Hydroxyketone lassen sich direkt oder unter vorübergehender Maskierung der Hydroxygruppe, etwa durch Acetalisierung, beispielsweise mit 5,6-Dihydro-4H-pyran, glatt mit den Alkyl-metall-Verbindungen in üblicher Weise in Diöle überführen (s. z.B.
35 Houben-Weyl, Bd. VI/1 a, Teil 2 (1980), S. 1113 - 1124), aus denen durch selektive Veresterung der endständigen, primären Hydroxylfunktion mit Sulfon-

säure- oder Phosphorsäurehalogeniden bzw. -anhydriden, vorteilhaft in Gegenwart basischer Mittel, Verbindungen der Formel III gebildet werden.

- 5 Weitere Möglichkeiten zum Aufbau der tertiären Alkohol-
derivate gemäß Formel III bestehen in der Monometallierung
von ω -Chlor-1-bromalkanen zu ω -Chloralkyl-metall-verbindungen
(Houben-Weyl, Bd. XIII/2 a (1973), S. 102 und 319) und deren
anschließende Reaktion mit den Ketonen R^4 -CO-CH₃, wobei das
10 Ausmaß der Nebenprodukt-Bildung aus den intermediär entstehenden Alkanolaten
aufgrund ihrer Tendenz zum Ringschluß unter Metallsalz-Eliminierung
durch angemessene Temperatursteuerung hintanzuhalten ist,
oder in der Verwendung von ω -Halogen-1-alkanolen als Aus-
gangsstoffe, die man vorzugsweise in Form der Tetrahydro-
15 pyranyl-(2)-Äther oder auch nach mit einer beliebigen
Alkyl-metall-Verbindung vorgenommenen Alkanolat-Bildung
an der Hydroxy-Gruppe (MO-(CH₂)_n-Hal) in üblicher Weise
metalliert (s. z.B. Houben-Weyl, Bd. XIII/2 a (1973, S. 113),
dann mit den Ketonen R^4 -CO-CH₃ zu den im vorhergehenden Absatz
20 erwähnten Diolen umsetzt (Houben-Weyl, Bd. VI/1 a, Teil 2
(1980), S. 1029) und nachfolgend die primäre Hydroxygruppe
mit geeigneten Sulfonsäure- oder Phosphorsäurederivaten
selektiv verestert.
- 25 Einen bequemen Zugang zu Verbindungen der Formel III, in
denen R^4 eine Methylgruppe darstellt, bietet auch die
Reaktion von ω -Halogenalkansäurealkylestern (Hal-(CH₂)_n-
COO-Alkyl) mit zwei Äquivalenten einer Methyl-metall-ver-
30 bindung, wobei der Ester über das Keton zum tertiären
Alkohol unter Einführung zweier Methylreste reagiert
(Houben-Weyl, Bd. VI/1 a, Teil 2 (1980), S. 1171-1174).
In gleicher Weise lassen sich ω -Hydroxy-carbonsäureester
ohne und mit Schutz der Hydroxy-Gruppe, beispielsweise
35 in Form der Tetrahydropyranyl-(2)- oder Methoxymethyl-Äther
oder gegebenenfalls auch der Lactone als cyclische Ester,
mit Methyl-metall-Verbindungen in Diolen überführen (s. z.B.
Houben-Weyl, Bd. VI/1 a, Teil 2 (1980), S. 1174-1179), aus denen wieder-
um durch selektive Veresterung der primären Hydroxylfunktion

Hierbei stellen R^7 einen aliphatischen Rest, wie Methyl, Äthyl oder Trifluormethyl, oder einen aromatischen Rest, beispielsweise Phenyl, 4-Tolyl oder 4-Bromphenyl, vorzugsweise aber Methyl oder 4-Tolyl, und R^8 eine unter die
5 Definition von R^5 bzw. R^6 fallende Alkyl- oder Alkoxyalkylgruppe dar.

Die Reaktion kann sowohl in Substanz als auch in einem wasserfreien, gegenüber den Reaktionspartnern inerten
10 aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -20° und $+40^{\circ}$ C, vorzugsweise zwischen 0° und 20° C, durchgeführt werden. Eine Zwischenisolierung der hochreaktiven, hydrolyseempfindlichen und hitzelabilen Sulfonate ist nicht erforderlich; sie werden zweckmäßig unmittelbar als Rohprodukte
15 zur Substitution am Stickstoff der Xanthine verwendet, wobei sich der sonst übliche Zusatz eines basischen Kondensationsmittels erübrigt.

Die Umsetzung der mono- oder disubstituierten Xanthinderivate I b, I f, II, V und VI mit den betreffenden Alkylierungsmitteln der Formel III oder IV bzw. IVa erfolgt gewöhnlich in einem
20 gegenüber den Reaktionsteilnehmern inerten Verteilungs- oder Lösungsmittel. Als solche kommen vor allem dipolare, aprotische Solventien, beispielsweise Formamid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Dimethylsulfoxid, Aceton oder Butanon in Frage; es können aber auch Alkohole, wie Methanol, Äthylenglykol und dessen Mono- bzw. Dialkyläther, wobei die Alkylgruppe 1 bis 4 C-Atome hat, beide zusammen aber höchstens 5 C-Atome haben,
25 Äthanol, Propanol, Isopropanol und die verschiedenen Butanole; Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylole; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan oder Chloroform; Pyridin sowie Mischungen der genannten Lösungsmittel oder deren Gemische mit
30 Wasser Verwendung finden.
35

Die "Alkylierungsreaktionen" werden zweckmäßig in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels durchgeführt. Hierfür eignen sich beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide, -carbonate, -hydride, -alkoholate und organische Basen, wie Trialkylamine (z. B. Triäthyl- oder Tributylamin), quartäre Ammonium- oder Phosphoniumhydroxide und vernetzte Harze mit fixierten, gegebenenfalls substituierten Ammonium- oder Phosphoniumgruppen. Die Xanthinderivate können aber auch unmittelbar in Form ihrer gesondert hergestellten Salze, etwa der Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierten Ammonium- oder Phosphoniumsalze, in der Alkylierungsreaktion eingesetzt werden. Weiterhin lassen sich die mono- und disubstituierten Xanthinverbindungen sowohl in Gegenwart der vorgenannten anorganischen Kondensationsmittel als auch in Form ihrer Alkali- oder Erdalkalisalze unter Mithilfe von sogenannten Phasentransferkatalysatoren, beispielsweise tertiären Aminen, quartären Ammonium- oder Phosphoniumsalzen oder auch Kronenäthern, bevorzugt in einem zweiphasigen System unter den Bedingungen einer Phasentransferkatalyse, bequem alkylieren. Geeignete, zumeist kommerziell erhältliche Phasentransferkatalysatoren sind unter anderen Tetra(C₁-C₄)alkyl- und Methyltrioctylammonium- und -phosphonium-, Methyl-, Myristyl-, Phenyl- und Benzyl-tri(C₁-C₄)alkyl- und Cetyltrimethylammonium- sowie (C₁-C₁₂)Alkyl- und Benzyl-triphenylphosphoniumsalze, wobei sich in der Regel jene Verbindungen, die das größere und symmetrischer gebaute Kation besitzen, als effektiver erweisen.

30

Bei der Einführung der Reste Ia, R⁵ und R⁶ nach den voranstehend beschriebenen Verfahrenswegen arbeitet man im allgemeinen bei einer Reaktionstemperatur zwischen 0° C und dem Siedepunkt des jeweils verwendeten Reaktionsmediums, vorzugsweise zwischen 20° und 130° C, gegebenenfalls bei erhöhtem oder vermindertem Druck, aber gewöhnlich bei Atmosphärendruck, wobei die Reaktionszeit von weniger als einer Stunde bis zu mehreren Stunden betragen kann.

Die Umsetzung der 3-Alkylxanthine II zu den erfindungs-
gemäßen Verbindungen der Formel Ic erfordert die Einführung
zweier tertiärer Hydroxyalkylgruppen. Hierbei können
entweder nacheinander gleiche oder verschiedene Substi-
5 tuenten oder auch zwei gleichartige Hydroxyalkylgruppen ohne
Isolierung von Zwischenprodukten in einer Eintopfreaktion
mit dem Xanthingerüst verknüpft werden.

Die reduktive Abspaltung der Benzyl- und Diphenylmethylgruppe
10 aus Verbindungen der Formel I e unter Bildung der erfindungs-
gemäßen Xanthinderivate I f, die in 7-Position ein Wasser-
stoffatom tragen, erfolgt unter Standardbedingungen, die
vor allem im Rahmen der Schutzgruppen-Technik bei Alkaloid-
und Peptidsynthesen entwickelt wurden und somit als weit-
15 gehend bekannt vorausgesetzt werden können. Neben der
chemischen Reduktion insbesondere der Benzylverbindungen
mit Natrium in flüssigem Ammoniak (Houben-Weyl, Bd. XI/1
(1957), S. 974 - 975) kommt vorzugsweise die Eliminierung
der beiden vorgenannten Alkylgruppen durch katalytische
20 Hydrogenolyse mit Hilfe eines Edelmetall-Katalysators in
Betracht (Houben-Weyl, Bd. XI/1 (1957), S. 968 - 971
und Bd. IV/1 c, Teil 1 (1980), S. 400 - 404). Als Reaktions-
medium dient hierbei gewöhnlich ein niederer Alkohol (gege-
benenfalls unter Zusatz von Ameisensäure oder auch Ammoniak),
25 ein aprotisches Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder
insbesondere Eisessig; aber auch deren Gemische mit Wasser
können Verwendung finden. Geeignete Hydrierungskatalysatoren
sind vornehmlich Palladium-Schwarz und Palladium auf Aktiv-
kohle oder Bariumsulfat, während andere Edelmetalle wie
30 Platin, Rhodium und Ruthenium aufgrund konkurrierender
Kernhydrierung häufig Anlaß zu Nebenreaktionen geben
und deshalb nur bedingt einsetzbar sind. Die Hydrogenolyse
wird zweckmäßig bei Temperaturen zwischen 20° und 100° C
und unter Atmosphärendruck oder bevorzugt leichtem Ober-
35 druck bis zu etwa 10 bar durchgeführt, wobei in der Regel
Reaktionszeiten von einigen Minuten bis zu mehreren Stunden
benötigt werden.

Die 1,3,7-trisubstituierten Xanthine der Formel I e, die eine Alkoxyethyl- oder Alkoxyalkoxyethylgruppe in der Position von R⁶ tragen, stellen O,N-Acetale dar. Demzufolge lassen sich ihre 7-ständigen Substituenten unter den üblichen Bedingungen der sauren Hydrolyse abspalten (vergl. Houben-Weyl, Bd. VI/1 b (1984), S. 741 - 745), wobei ebenfalls die 7H-Verbindungen der Formel I f gebildet werden. Bevorzugte hydrolytisch eliminierbare Reste sind beispielsweise die Methoxy-, Äthoxy- und Propoxyethyl- sowie die Methoxyäthoxy- und Äthoxyäthoxy-ethylgruppe. Die Reaktion wird vorteilhaft unter Erwärmen in verdünnten Mineralsäuren wie Salz- oder Schwefelsäure, gegebenenfalls unter Zusatz von Eisessig, Dioxan, Tetrahydrofuran oder einem niederen Alkohol als Lösungsvermittler, durchgeführt. Mitunter kommen auch Perchlorsäure oder organische Säuren, wie Trifluoressig-, Ameisen- und Essigsäure, in Verbindung mit katalytischen Mengen von Mineralsäuren in Frage. Besonders die Alkoxyalkoxyethyl-Verbindungen lassen sich auch mit Hilfe von Lewis-Säuren wie Zinkbromid und Titan-tetrachlorid in wasserfreiem Milieu, vorzugsweise in Dichlormethan oder Chloroform spalten, wobei die intermediär gebildeten 7-Bromethyl- oder 7-Bromzink-Derivate im Zuge der wäßrigen Aufarbeitung spontan hydrolysieren. Bei der Spaltung in mineral-saurer Lösung ist die Reaktionstemperatur so zu wählen, daß keine merkliche Dehydratisierung der 1-ständigen tertiären Hydroxyethylgruppe eintritt; sie sollte daher in der Regel unter 100° C liegen.

Die Reduktion der in der Position von R⁵ bzw. R⁶ eine Oxoethylgruppe tragenden Xanthine der Formeln Id und Ie zu den entsprechenden Hydroxyethylverbindungen kann zwar im Prinzip sowohl mit unedlen Metallen als auch durch katalytische Hydrierung erfolgen, doch die Methode der Wahl besteht in der unter sehr milden Bedingungen und mit hohen Ausbeuten verlaufenden Umsetzung mit einfachen

Metallhydriden (MH_n), komplexen Metallhydriden ($M^1 [M^2H_n]_m$)
 oder Organometallhydriden (Houben-Weyl, Bd. IV/1 d (1981),
 S. 267 - 282 , und Bd. VI/1 b (1984),
 S. 141 - 155). Von den zahlreichen zur Reduktion von
 5 Ketonen einsetzbaren komplexen Metallhydriden seien bei-
 spielhaft die am häufigsten verwendeten Reagentien genannt,
 nämlich Lithiumalanat, Lithiumboranat und insbesondere
 Natriumboranat, das aufgrund seiner geringeren Reaktivität
 einfacher zu handhaben ist und vor allem das Arbeiten in
 10 alkoholischen, alkoholisch wäßrigen und rein wäßrigen
 Lösungen oder Suspensionen erlaubt. Auch Nitrile wie
 Acetonitril können neben den sonst üblichen inerten Lösungs-
 mitteln wie Äthern (z. B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran,
 1,2-Dimethoxyäthan), Kohlenwasserstoffen und Pyridin als
 15 Reaktionsmedium benutzt werden. Die Hydrierung, die zweckmäßig bei
 Temperaturen zwischen $0^\circ C$ und dem Siedepunkt des jeweiligen
 Lösungsmittels, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur
 ausgeführt wird, verläuft in der Regel rasch und ist
 innerhalb einiger Minuten bis weniger Stunden beendet.

20

Die tertiären Hydroxyalkylxanthine gemäß Formel I lassen
 sich auch dadurch herstellen, daß man e) substituierte
 Xanthine der Formel VIII (s. Patentanspruch 6), die

e₁) in den Positionen von R^9 und R^{10} zwei gleiche oder verschie-
 25 dene Gruppen der Formel $-(CH_2)_n-CO-CH_3$ (IXa) oder
 $-(CH_2)_n-CO-R^4$ (IXb) oder aber nur einen Substituenten der
 Formel IXa oder IXb und in der anderen Stellung Wasserstoff
 oder den Rest R^5 bzw. R^6 enthalten, im Falle von IXa mit
 (C_1-C_3) Alkyl- bzw. im Falle von IXb mit Methyl-metall-Verbin-
 30 dungen unter reduktiver "Alkylierung" der Carbonylgruppen zu
 den erfindungsgemäßen Xanthinen der Formeln Ib bis If umsetzt oder

e₂) in den Positionen von R^9 und R^{10} zwei gleiche oder ver-
 schiedene Gruppen der Formel $-(CH_2)_n-Hal$ (X), wobei Hal vor-
 zugsweise Chlor oder Brom bedeutet,

35

oder nur einen derartigen Rest und Wasserstoff oder den Sub-
 stituenten R^5 bzw. R^6 in der anderen Position tragen, end-
 ständig metalliert und anschließend mit den Ketonen der

Formel $R^4-CO-CH_3$ (XI) unter reduktiver Alkylierung der Carbonylgruppe zu den erfindungsgemäßen Xanthinen der Formeln Ib bis If umgesetzt oder

e_3) in den Positionen von R^9 und/oder R^{10} die Gruppe $5-(CH_2)_n-COO-(C_1-C_4)Alkyl$ (XII) und gegebenenfalls Wasserstoff oder den Rest R^5 bzw. R^6 in der anderen Position tragen, mittels zweier Äquivalente einer Methyl-metall-Verbindung pro Alkoxy-carbonylfunktion in solche erfindungsgemäßen Xanthine der Formeln Ib bis If überführt, in denen R^4 die Bedeutung von Methyl hat, oder

e_4) in den Positionen von R^9 und R^{10} zwei gleiche oder verschiedene Reste der Formel $-(CH_2)_{n-1}-CH=C \begin{matrix} R^4 \\ CH_3 \end{matrix}$ (XIII)

oder nur einen derartigen Rest und in der anderen Stellung Wasserstoff oder den Rest R^5 bzw. R^6 tragen, wobei die Gruppe XIII die C=C-Doppelbindung auch in stellungsisomeren Anordnungen am verzweigten C-Atom, z.B. als $-C^1=CH_2$, enthalten kann, durch säurekatalysierte, der Markownikoff-Regel gehorchende Hydratisierung in die erfindungsgemäßen Xanthine der Formeln Ib bis If umwandelt

und gegebenenfalls anschließend die nach den Methoden e_1) bis e_4) erhaltenen erfindungsgemäßen tertiären Hydroxyalkylxanthine der Formeln Ib und If die in 1- bzw. 7-Stellung ein Wasserstoffatom tragen, gegebenenfalls in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze, mit den Alkylierungsmitteln der Formel III oder IV bzw. IVa zu den trisubstituierten Verbindungen der Formeln Ic bzw. Id oder Ie umgesetzt,

wobei in den voranstehenden Formeln R^2 , R^4 , R^5 , R^6 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Die hierfür als Ausgangsstoffe benötigten 3-alkylierten Mono- oder Di-oxoalkyl-(VIIIa), -(ω -halogenalkyl)- (VIIIb), -(ω -alkoxycarbonylalkyl)- (VIIIc) und -alkenyl-xanthine (VIIId) sind entweder bekannt oder lassen sich beispielsweise aus den 3-Alkylxanthinen II und den Sulfonyloxy- oder Halogen-ketonen VII a und VII b, ω -Halogenalkylsulfonaten oder 1, ω -Dihalogenalkanen (vergl. z. B.: V. B. Kalcheva et al., Journal für prakt. Chemie 327 (1985), S. 165 - 168), ω -Sulfonyloxy- oder ω -Halogen-carbonsäurealkylestern bzw. Sulfonyloxy- oder Halogen-alkenen entsprechend Formel XIII unter den für die Alkylierung von mono- und disubstituierten Xanthinen mit den Verbindungen der Formeln III und IV bereits ausführlich beschriebenen Reaktionsbedingungen leicht herstellen.

Bei den metallorganischen Umsetzungen der in den Resten R⁹ und R¹⁰ funktionalisierten Xanthine VIII a bis VIII c wird prinzipiell in der gleichen Weise vorgegangen wie für die Herstellung der als Alkylierungsmittel verwendeten tertiären Alkohole gemäß Formel III geschildert. So kann die reduktive Alkylierung der Ketone VIII a und der Ester VIII c beispielsweise mit Alkyl-kalium-, -natrium-, -lithium-, -magnesium-, -zink-, -cadmium-, -aluminium- und -zinn-Verbindungen erfolgen. Die neuerdings empfohlenen Alkyl-titan- und -zirkonium-Verbindungen (D. Seebach et al., Angew. Chem. 95 (1983), S. 12 - 26) sind ebenfalls einsetzbar. Da jedoch die Alkyl-metall-Verbindungen des Natriums und Kaliums aufgrund ihrer hohen Reaktivität zu Nebenreaktionen neigen und die des Zinks und Cadmiums verhältnismäßig reaktionsträge sind, werden gewöhnlich die Alkyl-lithium- und -magnesium(Grignard)-Verbindungen bevorzugt.

Die stark nucleophilen metallorganischen Verbindungen sind sehr hydrolysen- und oxydationsempfindlich. Ihre

sichere Handhabung erfordert daher ein Arbeiten
in wasserfreiem Medium, gegebenenfalls unter Schutzgas-
atmosphäre. Übliche Lösungs- oder Verteilungsmittel
sind vornehmlich jene, die sich auch für die Herstellung
5 der Alkyl-metall-verbindungen eignen. Als solche kommen vor
allem Äther mit einem oder mehreren Äthersauerstoffatomen,
beispielsweise Diäthyl-, Dipropyl-, Dibutyl- oder Diisoamyl-
Äther, 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran, Dioxan, Tetrahydropyran, Furan
und Anisol, und aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie
10 Petroläther, Cyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol, Diäthyl-
benzole und Tetrahydronaphthalin in Frage; es können aber
auch tertiäre Amine, wie Triäthylamin, oder dipolare,
aprotische Solventien, etwa Hexamethylphosphorsäuretriamid,
sowie Mischungen der genannten Lösungsmittel mit Erfolg ver-
15 wendet werden. Bei Umsetzung der Carbonylverbindungen VIII a
und VIII c mit den Grignard-Verbindungen der Formel $R^4-MgHal$
kann auch vorteilhaft so vorgegangen werden, daß man die
metallorganische Verbindung in einem Äther vorlegt und
das Keton oder den Ester als Lösung in Dichlormethan oder
20 1,2-Dichloräthan hinzutropft. Häufig empfiehlt sich ein
Zusatz von Magnesiumbromid, das aufgrund seiner Beteiligung
an dem komplexartigen cyclischen Übergangszustand die
Nucleophilie der metallorganischen Verbindung zu erhöhen
25 vermag.

Die Vereinigung von Keton oder Ester und metallorganischer
Verbindung erfolgt in der Regel bei Temperaturen zwischen
- 20° und 100° C, vorzugsweise zwischen 0° und 60° oder bei
30 Raumtemperatur ohne Außenkühlung, wobei man die Alkyl-
metall-Verbindung üblicherweise in geringfügigem Über-
schuß anwendet. Anschließend wird die Umsetzung gewöhnlich
durch kurzzeitiges Erhitzen unter Rückfluß beendet, wozu
im Regelfall Zeitspannen von einigen Minuten bis zu wenigen
35 Stunden ausreichen. Die Zersetzung des gebildeten Alkanolats
erfolgt vorzugsweise mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung oder
verdünnter Essigsäure.

Für die Metallierung der ω -Halogenalkylxanthine VIII b kommen vornehmlich metallisches Magnesium und Lithium in Betracht. Demgegenüber spielt der ebenfalls mögliche Austausch des Halogenatoms gegen Lithium mit Hilfe von lithiumorganischen Reagentien, meist Butyl-(1)-, Butyl-(2)-, tert.-Butyl- oder Phenyllithium, eine untergeordnete Rolle. Vorrangig bedient man sich jedoch der Grignard-Verbindungen, bei deren Herstellung vorteilhaft in den für die Umsetzung der Xanthine VIII a und VIII c mit Alkylmetallverbindungen als besonders geeignet aufgezählten Äthern, Kohlenwasserstoffen, tertiären Aminen oder aprotischen Solventien bei Temperaturen zwischen 25° und 125°C, vorzugsweise unter 100° C gearbeitet wird. Führt man die Metallierungsreaktion in Kohlenwasserstoffen aus, so bewährt sich häufig der Zusatz eines Äthers, wie Tetrahydrofuran, oder eines tertiären Amins, wie Triäthylamin, in stöchiometrischer Menge. Auch die Verwendung von Katalysatoren, wie Butanol, Aluminiumchlorid, Siliziumtetrachlorid, Tetrachlormethan und Aluminium- oder Magnesiumalkoholaten, kann förderlich sein. Bei dem Halogen-Metall-Austausch reagieren die Chloride zwar gewöhnlich langsamer als die entsprechenden Bromide und Jodide, liefern dafür aber in der Regel bessere Ausbeuten an metallorganischer Verbindung. Zur Beschleunigung des Reaktionseintritts empfiehlt sich oftmals die Zugabe von etwas Magnesiumbromid, einiger Körnchen Jod oder einiger Tropfen Brom, Tetrachlormethan oder Methyljodid unter leichtem Erwärmen. Die gewonnenen Grignard-Verbindungen werden normalerweise nicht isoliert, sondern unmittelbar mit den Ketonen der Formel XI unter den für die reduktive Alkylierung der Xanthine VIII a und VIII c beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt.

Die Wasseraddition an die C=C-Doppelbindung der Alkenylxanthine VIII d mit dem Strukturelement der Formel XIII, bei der die Hydroxygruppe nach der Markownikoff-Regel an das wasserstoffärmere C-Atom unter Bildung tertiärer Alkohole tritt, gelingt üblicherweise in wässriger Lösung oder Suspension in Gegenwart starker Säuren wie Schwefel-

Salpeter- oder Phosphorsäure. Auch Halogenwasserstoff- und Sulfonsäuren, etwa Trifluormethylsulfonsäure, saure Austauschharze, Bortrifluorid-Komplexe oder Oxalsäure können als Katalysatoren verwendet werden. Bevorzugt ist jedoch das Arbeiten in Schwefelsäure, wobei in der
5 Regel eine Säurekonzentration von 50 bis 65 % und Temperaturen von 0° bis 10° C ausreichen. Gelegentlich können aber auch niedrigere oder höhere Säurekonzentrationen und/oder Reaktionstemperaturen angebracht sein.
10 Auf jeden Fall sollte die Umsetzungstemperatur so niedrig wie irgend möglich gehalten werden, da sich bei Temperaturen oberhalb von etwa 60° C die rückläufige Dehydratisierung zum Olefin störend bemerkbar machen kann.
Mitunter bietet auch der Zusatz eines gegenüber Säuren inerten Lösungsmittels wie 1,4-Dioxan, Benzol oder Toluol
15 Vorteile. Da bei der säurekatalysierten Hydratisierung, insbesondere bei Anwendung höherer Säurekonzentrationen, intermediär Ester entstehen können, empfiehlt es sich, den Reaktionsansatz nach der Säureeinwirkung zwecks Ester-
20 hydrolyse mit viel Wasser unter kurzzeitigem Erwärmen zu behandeln oder aber alkalisch aufzuarbeiten.

Die experimentellen Bedingungen für die wahlfreie Umwandlung der erfindungsgemäßen 1- und 7H-Verbindungen Ib
25 bzw. If in die trisubstituierten Xanthine der Formeln Ic oder Id bzw. Ie durch N-Alkylierung mit den Verbindungen III bzw. IV oder IVa wurden bereits vorn detailliert beschrieben.

In die Verbindungen, in denen einer der Reste R¹ und R³ eine Dihydroxyalkylgruppe darstellt, läßt sich diese Dihydroxyalkylgruppe nach üblichen
30 Methoden, wie sie z.B. in der EP-OS 75 850 beschrieben sind, aufbauen bzw. einführen.

Die tertiären Hydroxyalkylxanthine der Formel I können in Abhängigkeit von der Kettenlänge des Alkylrestes R⁴ (mindestens C₂) und/oder der Struktur des Substituenten R⁵ (z. B. 2-Hydroxypropyl) ein oder zwei asymmetrische C-Atome be-
35 sitzen und somit in stereoisomeren Formen vorliegen. Die Erfindung betrifft daher sowohl die reinen stereoisomeren Verbindungen als auch deren Gemische.

Die erfindungsgemäßen Xanthinverbindungen der Formel I eignen sich aufgrund ihrer wertvollen pharmakologischen und günstigen metabolischen Eigenschaften, z. B. gegenüber den mischfunktionellen mikrosomalen Oxydasen der Leber, in hervorragender Weise für die Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in solchen, die eine effektivere prophylaktische und kurative Behandlung der durch periphere und cerebrale Durchblutungsstörungen bedingten Erkrankungen, wie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, ermöglichen und somit eine wesentliche Bereicherung des Arzneimittelschatzes darstellen. Sie können entweder für sich allein, beispielsweise in Form von Mikrokapseln, in Mischungen untereinander oder in Kombination mit geeigneten Trägerstoffen verabreicht werden.

Gegenstand der Erfindung sind folglich auch Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel I als Wirkstoff enthalten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden im allgemeinen oral oder parenteral verabreicht, aber auch eine rektale Anwendung ist prinzipiell möglich. Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Tabletten, Dragees, (Mikro)Kapseln, Zäpfchen, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole, Tropfen oder injizierbare Lösungen in Ampullenform sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung üblicherweise Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel oder Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien z. B. Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Vitamine, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle, Polyäthylenglykole und Lösungsmittel, wie etwa steriles Wasser, Alkohole, Glycerin und mehrwertige Alkohole genannt.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis einer Verbindung gemäß Formel I enthält. Bei

5 festen Dosierungseinheiten, wie Tabletten, Kapseln und Suppositorien, kann diese Dosis bis zu 1000 mg, bevorzugt jedoch 100 bis 600 mg, und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu 300 mg, vorzugsweise aber 20 bis 200 mg, betragen.

10

Für die Behandlung eines erwachsenen Patienten sind - je nach Wirksamkeit der Verbindungen gemäß Formel I am Menschen - Tagesdosen von 100 bis 2000 mg Wirkstoff, vorzugsweise 300 bis 900 mg, bei oraler Verabreichung und von

15 10 bis 500 mg, bevorzugt 20 bis 200 mg, bei intravenöser Applikation indiziert. Unter

Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen

20 Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Schließlich können die Xanthinderivate der Formel I bei der

25 Herstellung der vorgenannten galenischen Zubereitungsformen auch zusammen mit anderen geeigneten Wirkstoffen, beispielsweise Antithrombotika, Antihyperlipidämika, Analgetika, Sedativa, Antidepressiva, antianginösen Mitteln, Cardio-

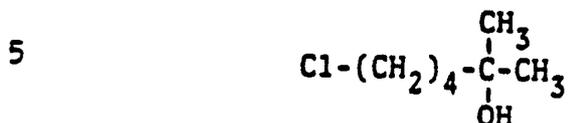
30 tonika, Antiarrhythmika, Diuretika, Antihypertensiva einschließlich β -Rezeptoren- und Calciumkanal-Blockern, Plasmaexpandern und anderen Vasotherapeutika, formuliert werden.

Die Struktur aller nachstehend beschriebenen Verbindungen wurde durch Elementaranalyse und IR- sowie ^1H -NMR-Spektren

35 gesichert. Die gemäß den nachfolgenden Beispielen 1 bis 14, 55 und 56 und die auf analoge Weise hergestellten Verbindungen 15 bis 54 der Formel I sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Im folgenden wird unter Äther jeweils Diäthyläther und unter Vakuum das der Wasserstrahlpumpe verstanden.

Beispiel 1: 7-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin

a) 1-Chlor-5-hydroxy-5-methylhexan



10 a₁) aus 1-Chlor-5-hexanon: Zu 44,9 g (0,6 mol) Methylmagnesiumchlorid in Form einer 20 %-igen Lösung in Tetrahydrofuran und 200 ml trockenen Äther fügt man unter Rühren bei 0° bis 5° C eine Lösung von 67,3 g (0,5 mol) 1-Chlor-5-hexanon in 50 ml wasserfreiem Äther tropfenweise hinzu. Anschließend wird zunächst eine Stunde lang bei Raumtemperatur und

15 dann für eine weitere Stunde unter Rückflußkochen nachgerührt, das gebildete tertiäre Alkanolat durch Zugabe 50 %-iger wässriger Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt, die Ätherphase abgetrennt und die wässrige Phase mit Äther ausgeschüttelt. Man wäscht die vereinigten ätherischen Extrakte nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfit-

20 und Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie wenig Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert, engt im Vakuum ein und unterwirft den flüssigen Rückstand einer fraktionierten Destillation unter vermindertem Druck.

Ausbeute: 64,1 g (85,1 % der Theorie)

25 Siedepunkt (20 mbar) 95 - 97° C
Brechungsindex $n_D^{25} = 1,4489$
 $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{ClO}$ (MG = 150,65)

30 Die Verbindung ließ sich auf analoge Weise auch aus 5-Chlorpentansäuremethyl- oder -äthylester mit der zweifach molaren Menge Methylmagnesiumchlorid herstellen (vergl. Beispiel 13a).

a₂) aus 1-Brom-4-chlorbutan und Aceton: 24,3 g (1 Grammatom)

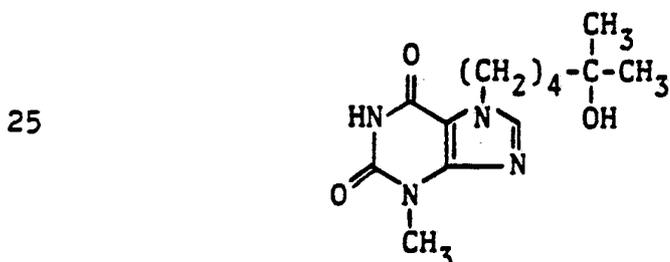
Magnesium werden nach dem Übersichten mit wasser-
freiem Äther mit 10 g 1-Brom-4-chlorbutan versetzt.
Sobald die Reaktion angesprungen ist, tropft man weitere
5 161,5 g Dihalogenalkan (insgesamt 1 mol), gelöst in
200 ml trockenem Äther, so hinzu, daß das Reaktionsgemisch
leicht siedet.

Nach beendeter Umsetzung des Metalls erfolgt die tropfen-
weise Zugabe von 52,3 g (0,9 mol) Aceton, vermischt mit
10 dem gleichen Volumen trockenem Äther. Nach zweistündigem
Nachrühren bei Raumtemperatur wird mit 100 g Eis und ge-
sättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die ätherische
Schicht abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit
Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht
15 man mit wenig Wasser, trocknet über Natriumsulfat, destil-
liert den Äther im Vakuum ab und fraktioniert
den flüssigen Rückstand unter vermindertem Druck.

Ausbeute: 71,6 g (52,8 % der Theorie)

20 Siedepunkt (17 mbar) 95° C

b) 7-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin



30 83 g (0,5 mol) 3-Methylxanthin werden in 500 ml 1 N Natron-
lauge (0,5 mol) heiß gelöst. Man filtriert, destilliert
das Wasser unter vermindertem Druck ab und trocknet das
zurückbleibende Natriumsalz im Hochvakuum. Nach Zugabe
von 1,5 l Dimethylformamid und 75,3 g (0,5 mol) 1-Chlor-
35 5-hydroxy-5-methylhexan wird 6 Stunden unter Rühren bei
110° C erhitzt, heiß filtriert, unter vermindertem Druck
eingedampft, der anfallende Rückstand in 1 l heißer 1 N
Natronlauge aufgenommen, die heiße Lösung filtriert und
nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur unter Rühren tropfen-

weise mit 6 N Salzsäure bis zum Erreichen von pH 9 versetzt. Der Niederschlag wird abgenutscht, neutralgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 100,5 g (71,7 % der Theorie)

5

Schmelzpunkt: 228 - 230° C

$C_{13}H_{20}N_4O_3$ (MG = 280,3)

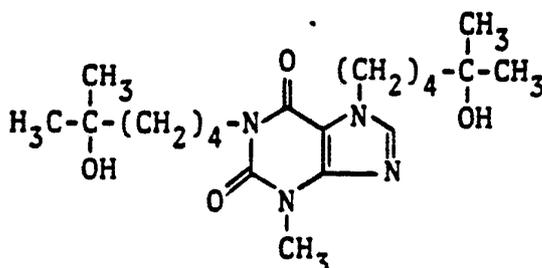
Analyse: Berechnet: C 55,70 % H 7,19 % N 19,99 %

Gefunden: C 55,60 % H 7,31 % N 19,92 %

10

Beispiel 2: 1,7-Bis-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin

15



20

Das Gemisch aus 14 g (0,05 mol) 7-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin (Beispiel 1b), 8,2 g (0,054 mol) 1-Chlor-5-hydroxy-5-methylhexan (Beispiel 1a) und 7,5 g (0,054 mol) Kaliumcarbonat in 300 ml Dimethylformamid wird 18 Stunden bei 110° C gerührt, anschließend heiß filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Man nimmt den Rückstand in Chloroform auf, wäscht zunächst mit verdünnter Natronlauge und dann mit Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab.

30

Das Rohprodukt läßt sich vorteilhaft durch Filtration über eine Kieselgel-Säule im Lösungsmittelgemisch Chloroform/Methanol (10 : 1) und nachfolgendes Ausrühren in Diisopropyläther analysenrein gewinnen.

Ausbeute: 14,9 g (75,5 % der Theorie)

35

Schmelzpunkt: 93 - 95° C

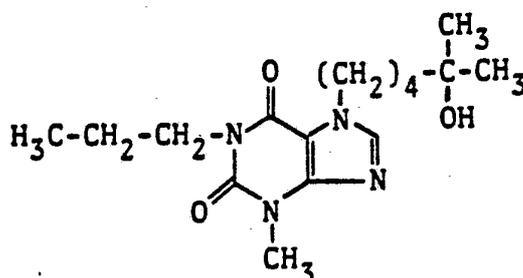
$C_{20}H_{34}N_4O_4$ (MG = 394,5)

Analyse: Berechnet: C 60,89 % H 8,69 % N 14,20 %

Gefunden: C 60,89 % H 8,98 % N 14,17 %

Zu derselben Verbindung gelangte man unter anderem auch durch einstufige Dialkylierung von 3-Methylxanthin mit der zweifach molaren Menge an 1-Chlor-5-hydroxy-5-methylhexan oder durch Umsetzung von 1,7-Bis-(5-oxo-5-hexyl)-3-methylxanthin mit zwei Äquivalenten Methylmagnesiumchlorid oder -bromid in wasserfreiem Tetrahydrofuran.

Beispiel 3: 7-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methyl-1-propylxanthin



Man erhitzt 40 g (0,14 mol) 7-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin (Beispiel 1 b) zusammen mit 18,5 g (0,15 mol) 1-Brompropan und 20,7 g (0,15 mol) Kaliumcarbonat in 300 ml Dimethylformamid unter Rühren 8 Stunden lang auf 130° C. Nach dem Abkühlen und Einengen bei vermindertem Druck wird mit verdünnter Natronlauge versetzt und mit Chloroform sorgfältig extrahiert. Die organische Phase liefert nach dem Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen unter vermindertem Druck ein öliges Rohprodukt, das einfachheitshalber durch Filtration über eine Kieselgel-Säule im Lösungsmittelgemisch Chloroform/Methanol (25 : 1) und Ausrühren in Diisopropyläther gereinigt wird.

Ausbeute: 36,5 g (80,9 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 59 - 60° C

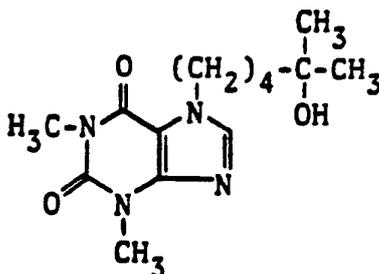
$C_{16}H_{26}N_4O_3$ (MG = 322,4)

Analyse: Berechnet: C 59,61 % H 8,13 % N 17,38 %

Gefunden: C 59,43 % H 8,01 % N 17,29 %

Sowohl die Alkylierung von 3-Methyl-1-propylxanthin mit 1-Chlor-5-hydroxy-5-methylhexan analog dem nachstehenden Beispiel 4 als auch die Grignard-Synthese mit 3-Methyl-7-(5-oxo-hexyl)-1-propylxanthin und Methylmagnesiumbromid oder -chlorid in wasserfreiem Tetrahydrofuran führten zu derselben Verbindung.

Beispiel 4: 7-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-1,3-dimethylxanthin



21,8 g (0,1 mol) 1,3-Dimethylxanthin als Kaliumsalz (hergestellt analog Beispiel 1b aus 1,3-Dimethylxanthin und einer äquimolaren Menge Kaliumhydroxid in Wasser) werden mit 16,6 g (0,11 mol) 1-Chlor-5-hydroxy-5-methylhexan des Beispiels 1a in 500 ml Dimethylformamid 18 Stunden lang bei 120⁰ C gerührt. Man läßt erkalten, engt im Vakuum ein, fügt 4 N Natronlauge hinzu und extrahiert das Produkt mit Chloroform. Der mit Wasser neutralgewaschene und getrocknete Extrakt wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol/Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 20,7 g (70,3 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 106 - 107⁰ C

C₁₄H₂₂N₄O₃ (MG = 294,36)

Analyse: Berechnet: C 57,13 % H 7,53 % N 19,03 %

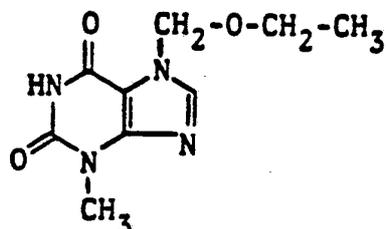
Gefunden: C 57,39 % H 7,67 % N 19,28 %

Alternativ ließ sich die Verbindung unter anderem aus 7-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin (Beispiel 1b) und Jodmethan analog Beispiel 3, aus 1,3-Dimethyl-7-(5-oxohexyl)-xanthin und Methylmagnesiumchlorid oder -bromid in wasserfreiem Äther analog Beispiel 9 und aus 1,3-Dimethyl-7-(5-methyl-4-hexenyl)-xanthin durch säurekatalysierte Hydratisierung analog Beispiel 14 herstellen.

**Beispiel 5: 7-Äthoxymethyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-
3-methylxanthin**

a) 7-Äthoxymethyl-3-methylxanthin

5



10

a₁) mit Äthoxymethylchlorid: 83 g (0,5 mol) 3-Methylxanthin
werden in einer Lösung von 20 g (0,5 mol) Natriumhydroxid
in 400 ml Wasser heiß gelöst. Nach Filtration engt man im
Vakuum ein, destilliert mehrmals Methanol über und trocknet
das Natriumsalz im Hochvakuum.

15

Das trockene Salz wird in 1,3 l Dimethylformamid suspendiert,
unter Rühren mit 47,3 g (0,5 mol) Äthoxymethylchlorid
versetzt und 18 Stunden bei 110° C gerührt. Anschließend wird
heiß filtriert, im Vakuum eingedampft,
der Rückstand in 500 ml 2 N Natronlauge gelöst und
zur Entfernung von als Nebenprodukt gebildeten 1,7-
dialkylierten 3-Methylxanthin mit Chloroform ausgeschüttelt.
Die alkalische wäßrige Lösung bringt man mit 2 N Salzsäure
unter Rühren auf pH 9, nutschts das gebildete Kristallinat
ab, wäscht zunächst mit Wasser chlorid-frei und dann mit
Methanol und trocknet im Vakuum.

20

25

Ausbeute: 77,6 g (69,2 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 263 - 264° C

30

C₉H₁₂N₄O₃ (MG = 224,2)

a₂) mit Äthoxymethyl-4-toluolsulfonat (ausgehend von 4-
toluolsulfonsäurechlorid und Natriumacetat): Man
löst 104,9 g (0,55 mol) 4-Toluolsulfochlorid in 100 ml
Dimethylformamid und trägt unter Rühren und Eiskühlung
45,1 g (0,55 mol) wasserfreies Natriumacetat ein.

35

Nach einstündigem Nachrühren bei Raumtemperatur werden 78,1 g (0,75 mol) Formaldehyd-diäthylacetal hinzuge-
tropft. Man rührt wiederum eine Stunde bei Raumtemperatur
und gibt dann 83 g (0,5 mol) 3-Methylxanthin hinzu.

- 5 Danach wird das Reaktionsgemisch ohne Zusatz eines
basischen Kondensationsmittels für zwei Stunden auf
90° C erhitzt, abgekühlt, das ausgefallene Produkt
kalt abgenutscht, mit wenig kaltem Dimethylformamid
nachgewaschen, mit Wasser chloridfrei gewaschen, mit
10 Methanol nachgespült und aus Dimethylformamid umkristal-
lisiert.

Ausbeute: 98,1 g (87,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 265° C

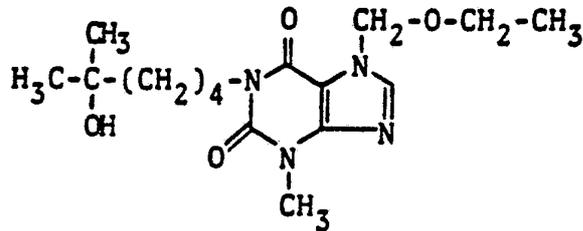
- 15 a₃) mit Athoxymethyl-4-toluolsulfonat (ausgehend von 4-
Toluolsulfonsäure und Acetanhydrid): Unter Rühren
und Kühlen werden 226 g (1,2 mol) 4-Toluolsulfonsäure-
monohydrat in 450 g (4,4 mol) Essigsäureanhydrid gelöst
und anschließend 30 Minuten auf 70° C erwärmt.
20 Man destilliert die gebildete Essigsäure und überschüssiges
Acetanhydrid unter vermindertem Druck ab, verdünnt mit
100 ml Toluol und rührt die erhaltene Lösung unter
Kühlung so in 450 ml Dimethylformamid ein, daß die
Innentemperatur 20° C nicht übersteigt. Nach tropfen-
25 weiser Zugabe von 230 g (2,2 mol) Formaldehyddiäthyl-
acetal und einstündigem Nachrühren bei 20° C werden
166,1 g (1 mol) 3-Methylxanthin hinzugesetzt. Man er-
wärmt, rührt das Reaktionsgemisch eine Stunde lang
bei 100° C, kühlt dann ab, nutscht das ausgefallene
30 Produkt ab, wäscht nacheinander mit je 250 ml Dimethyl-
formamid, Wasser und Methanol und kristallisiert
aus Dimethylformamid um.

Ausbeute: 201 g (89,7 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 264 - 265° C

b) 7-Äthoxymethyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin

5



10

11,2 g (0,05 mol) 7-Äthoxymethyl-3-methylxanthin werden
in 300 ml Dimethylformamid mit 7,5 g (0,054 mol) Kalium-
carbonat und 8,2 g (0,054 mol) 1-Chlor-5-hydroxy-5-
methylhexan (Beispiel 1 a) versetzt und unter Rühren
5 Stunden auf 110⁰ C erhitzt. Man saugt heiß ab,
engt im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in
Chloroform auf, wäscht zunächst mit 1 N Natronlauge
und dann mit Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat,
destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck
ab und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropyläther
unter Zusatz von Essigsäureäthylester und Petroläther
um.

15

20

Ausbeute: 14,1 g (83,3 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 102 - 103⁰ C
C₁₆H₂₆N₄O₄ (MG = 338,4)
Analyse: Berechnet: C 56,79 % H 7,74 % N 16,56 %
Gefunden: C 56,76 % H 7,82 % N 16,59 %

25

Die Verbindung wurde z. B. auch durch Grignard-Synthese aus
7-Äthoxymethyl-3-methyl-1-(5-oxohexyl)-xanthin mit Methyl-
magnesiumchlorid in wasserfreiem Äther analog
Beispiel 9 erhalten.

30

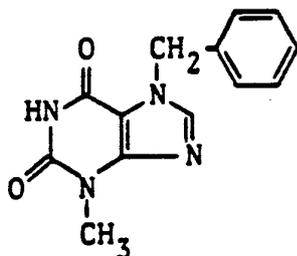
Beispiel 6: 1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin

a) durch katalytische Hydrogenolyse aus 7-Benzyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin:

5

7-Benzyl-3-methylxanthin

10

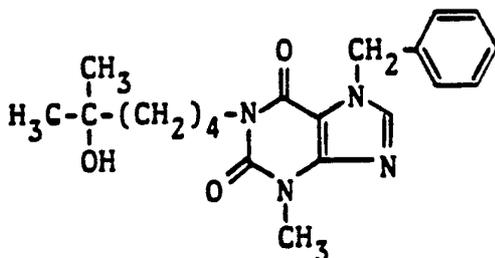


Zu einer Suspension von 83 g (0,5 mol) 3-Methylxanthin in 500 ml Methanol gibt man 20 g (0,5 mol) in 200 ml Wasser gelöstes Natriumhydroxid und rührt eine Stunde bei 70° C, versetzt dann bei derselben Temperatur tropfenweise mit 85,5 g (0,5 mol) Benzylbromid und hält das Reaktionsgemisch für 5 Stunden zwischen 70° und 80° C. Anschließend wird abgekühlt, kalt abgenutscht, das Produkt auf der Nutsche mit Wasser gewaschen, in 1000 ml 1 N Natronlauge heiß gelöst, filtriert und mit 4 N Salzsäure unter Rühren langsam auf pH 9,5 gebracht. Man filtriert das Kristallisat von der noch warmen Lösung ab, wäscht mit Wasser chloridfrei und trocknet im Vakuum.

25 Ausbeute: 81,7 g (63,8 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 262 - 264° C
 $C_{13}H_{12}N_4O_2$ (MG = 256,2)

7-Benzyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin

30



35

Das Gemisch aus 20,5 g (0,08 mol) 7-Benzyl-3-methylxanthin, 12,4 g (0,09 mol) Kaliumcarbonat und 13,6 g (0,09 mol) des tertiären Alkohols aus Beispiel 1a in 300 ml Dimethylformamid wird 8 Stunden unter Rühren auf 110° bis 120° C

erhitzt, anschließend heiß filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Man nimmt den Rückstand mit Chloroform auf, wäscht zuerst mit 1 N Natronlauge, dann mit Wasser neutral, trocknet, destilliert das Lösungsmittel im
 5 Vakuum ab und kristallisiert den festen Rückstand aus Essigsäureäthylester unter Zusatz von Petroläther um.

Ausbeute: 23,8 g (80,3 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 109 - 111° C

10 $C_{20}H_{26}N_4O_3$ (MG = 370,5)

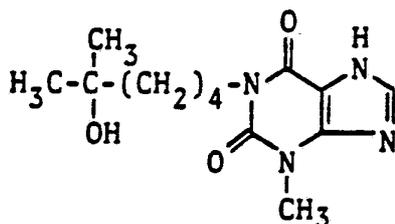
Analyse: Berechnet: C 64,84 % H 7,07 % N 15,12 %

Gefunden: C 65,00 % H 7,21 % N 15,24 %

Die Verbindung war unter anderem auch dadurch zugänglich, daß man 7-Benzyl-3-methylxanthin zunächst mit 1-Chlor-
 15 5-hexanon unter den voranstehend beschriebenen Reaktionsbedingungen zum 7-Benzyl-3-methyl-1-(5-oxohexyl)-xanthin umsetzte (Ausbeute 90,4 % der Theorie, Schmelzpunkt: 82 - 84° C) und anschließend die Oxo-hexyl-Seitenkette mit Methylmagnesiumchlorid in wasserfreiem Äther analog Beispiel 9
 20 reaktiv methylierte (Ausbeute: 60,2 % der Theorie; Schmelzpunkt: 108 - 110° C).

1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin

25



30 14,8 g (0,04 mol) des vorgenannten 7-Benzylxanthins werden in 200 ml Eisessig über 1,5 g Palladium (5 %) auf Aktivkohle bei 60° C und 3,5 bar innerhalb 24 Stunden unter Schütteln hydriert. Nach dem Abkühlen überlagert man mit Stickstoff, filtriert den Katalysator ab, engt unter ver-

35

mindertem Druck ein und kristallisiert den festen Rückstand aus Essigsäureäthylester um.

Ausbeute: 9,6 g (85,6 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 192 - 193° C

5

$C_{13}H_{20}N_4O_3$ (MG = 280,3)

Analyse: Berechnet: C 55,70 % H 7,19 % N 19,99 %

Gefunden: C 55,63 % H 7,30 % N 20,00 %

10 b) durch hydrolytische Dealkoxymethylierung aus 7-Äthoxymethyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin des Beispiels 5b:

Man erwärmt 13,5 g (0,04 mol) der Xanthinverbindung des Beispiels 5 b in einem Gemisch aus 300 ml 1 N Salzsäure und 30 ml Eisessig 2,5 Stunden lang unter Rühren auf
15 70° C, neutralisiert nach dem Abkühlen mit 4 N Natronlauge und extrahiert das Produkt mit Chloroform.

Der Chloroformextrakt wird getrocknet, im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand nach Filtration über eine Kieselgel-Säule im Fließmittel
20 Chloroform/Methanol (10 : 1) aus Essigsäureäthylester umkristallisiert.

Ausbeute: 7,7 g (68,7 % der Theorie)

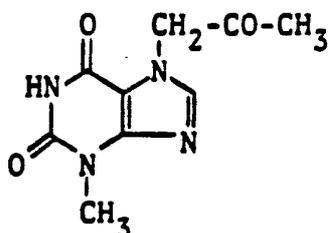
Schmelzpunkt: 191 - 192° C

25 Bei gleichartiger hydrolytischer Abspaltung des Propoxymethyl-Restes aus 1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methyl-7-propoxymethylxanthin (Beispiel 34) wurde die 7H-Verbindung in 75 %-iger Ausbeute erhalten.

30 Beispiel 7: 1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methyl-7-(2-oxopropyl)-xanthin

a) 3-Methyl-7-(2-oxopropyl)-xanthin

35



166 g (1 mol) 3-Methylxanthin und 110 g (1,3 mol) Natriumhydrogencarbonat werden in 500 ml Dimethylformamid suspendiert, unter Rühren auf 100° C erwärmt und tropfenweise über einen Zeitraum von zwei Stunden mit 111 g (1,2 mol) Chloraceton versetzt. Anschließend wird zwei Stunden bei 100° C nachgerührt, dann abgekühlt und der gebildete Niederschlag abgenutscht und fünfmal mit je 50 ml Dimethylformamid gewaschen. Nach Aufnahme des Produktes in 60° C warme 1 N Natronlauge versetzt man mit verdünnter Salzsäure bis pH 9, saugt heiß ab, wäscht mit Wasser chloridfrei, spült mit Methanol nach und trocknet bei 80° C im Trockenschrank.

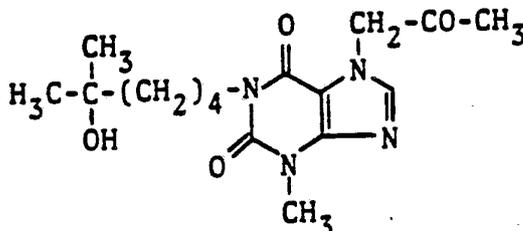
Ausbeute: 190 g (85,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 300° C

$C_9H_{10}N_4O_3$ (MG = 222,2)

Verwendet man Natrium- oder Kaliumcarbonat als basisches Kondensationmittel oder setzt man das Natrium- oder Kaliumsalz des 3-Methylxanthins ein, so lagen die Ausbeuten wesentlich niedriger (bei höchstens 70 %)

b) 1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methyl-7-(2-oxopropyl)-xanthin



22,2 g (0,1 mol) des Xanthins aus Stufe a) werden mit 16,6 g (0,11 mol) 1-Chlor-5-hydroxy-5-methylhexan (Beispiel 1a) und 15,2 g (0,11 mol) Kaliumcarbonat in 500 ml Dimethylformamid unter den bei Beispiel 2 beschriebenen Versuchsbedingungen umgesetzt und aufgearbeitet. Das durch Säulenchromatographie gereinigte Reaktionsprodukt wird abschließend aus Diisopropyläther unter Zusatz von Essigsäureäthylester in der Siedehitze umkristallisiert.

Ausbeute: 26,7 g (79,4 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 78 - 80° C

C₁₆H₂₄N₄O₄ (MG = 336,4)

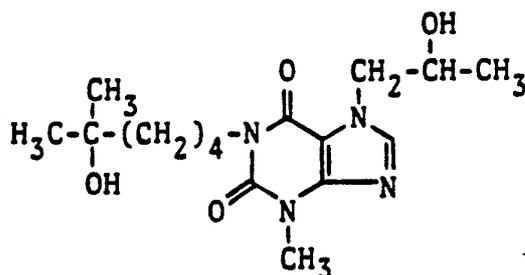
Analyse: Berechnet: C 57,13 % H 7,19 % N 16,66 %

5

Gefunden: C 56,85 % H 7,28 % N 16,41 %

Beispiel 8: 1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-7-(2-hydroxypropyl)-3-methylxanthin

10



15

Einer Suspension von 16,8 g (0,05 mol) 1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methyl-7-(2-oxopropyl)-xanthin (Beispiel 7b) in 200 ml Methanol werden unter Rühren bei Raumtemperatur 0,95 g (0,025 mol) Natriumborant zugesezt. Nach ein-

20 stündigem Rühren hat sich eine klare Lösung gebildet. Man zersetzt das überschüssige Hydrid durch Zugabe von 1 ml Eisessig, dampft unter vermindertem Druck ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf, wäscht nacheinander mit verdünnter Natronlauge und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein.

25 Das feste Rohprodukt wird aus Essigsäureäthylester umkristallisiert.

Ausbeute: 15,3 g (90,4 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 119 - 120° C

C₁₆H₂₆N₄O₄ (MG = 338,4)

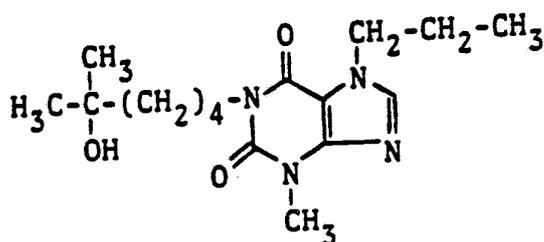
Analyse: Berechnet: C 56,79 % H 7,74 % N 16,56 %

30

Gefunden: C 56,52 % H 7,86 % N 16,47 %

Die Verbindung ließ sich auch ausgehend von 3-Methylxanthin in zweistufiger Reaktionsfolge aufbauen, indem man zuerst mit 1-Chlor-2-propanol in 7-Position die 2-Hydroxypropyl-Gruppe einführt (Schmelzpunkt: 278 - 280° C; Ausbeute: 69,6 % der Theorie) und anschließend mit 1-Chlor-5-hydroxy-5-methylhexan (Beispiel 1a) in 1-Stellung alkylierte (Ausbeute: 67,5 % der Theorie).

Beispiel 9: 1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3-methyl-7-propylxanthin



15

Zu einer Suspension von 61,3 g (0,2 mol) 3-Methyl-1-(5-oxohexyl)-7-propylxanthin in 2 l wasserfreien Äthers fügt man unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur 22,4 g (0,3 mol) Methylmagnesiumchlorid in Form einer 20 %-igen Lösung in Tetrahydrofuran tropfenweise hinzu, wobei die Innentemperatur bis auf ca. 30° C ansteigt. Anschließend wird 2 Stunden unter Rühren und Rückfluß erwärmt, zur Zerlegung des gebildeten Alkanolats mit gesättigter wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit je 500 ml Wasser gewaschen. Die gesammelten Wasserphasen werden nochmals gründlich mit Dichlormethan extrahiert. Man vereinigt den Dichlormethan-Extrakt mit der ätherischen Phase, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft unter vermindertem Druck ein, wobei 59,0 g Rohprodukt (91,5 % der Theorie) erhalten werden, die man durch Umkristallisation aus Diisopropyläther reinigt.

25

30

Ausbeute: 49,8 g (77,2 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 81 - 82° C

$C_{16}H_{26}N_4O_3$ (MG = 322,4)

35

Analyse:

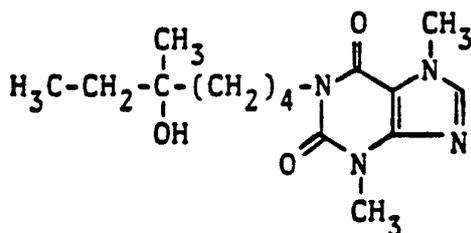
Berechnet: C 59,61 % H 8,13 % N 17,38 %

Gefunden: C 59,72 % H 8,09 % N 17,44 %

Günstiger gestaltet sich der Reaktionsablauf, wenn man die Grignard-Lösung vorlegt, mit 200 ml wasserfreien Äthers verdünnt, das 3-Methyl-1-(5-oxohexyl)-7-propylxanthin, gelöst in 300 ml trockenen Dichlormethans, unter Rühren bei 10° bis 15° C hinzutropft und eine
 5 Stunde bei Raumtemperatur nachrührt, wobei sich das Keton vollständig umsetzt. Man fügt die wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzu, destilliert die organischen Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und extrahiert den tertiären Alkohol mit Chloroform. Die Ausbeute an Reinprodukt beträgt 92,1 % der Theorie.

10 Zu derselben Verbindung gelangte man unter anderem durch Alkylierung der Verbindung des Beispiels 6 mit 1-Brom- oder 1-Chlorpropan analog Beispiel 3, durch Umsetzung von 3-Methyl-7-propylxanthin mit dem tertiären Alkohol des Beispiels 1a analog Beispiel 2 oder durch
 15 säurekatalysierte Hydratisierung von 3-Methyl-1-(5-methyl-4-hexenyl)-7-propylxanthin analog dem untenstehenden Beispiel 14.

Beispiel 10: 1-(5-Hydroxy-5-methylheptyl)-3,7-dimethyl-
 20 xanthin



20,0 g (0,15 mol) Äthylmagnesiumbromid als 40 %-ige Lösung in Äther werden vorgelegt und 27,8 g (0,1 mol) 3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl)-xanthin
 30 in 1 l trockenen Äthers unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise zudosiert, wobei ein voluminöser Niederschlag entsteht. Der Ansatz wird erwärmt und eine Stunde lang unter leichtem Rückflußkochen nachgerührt.

35

Anschließend arbeitet man, wie im voranstehenden Beispiel 9 beschrieben, auf und erhält 25 g öliges Rohprodukt (81,1 % der Theorie), das allmählich durchkristallisiert und durch Umlösen aus Diisopropyläther unter Zusatz von etwas Essigsäureäthylester in der Siedehitze gereinigt wird.

Ausbeute: 22,9 g (74,3 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 83 - 84° C

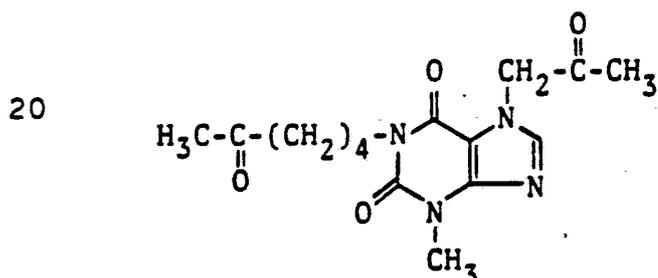
$C_{15}H_{24}N_4O_3$ (MG = 308,4)

10 Analyse: Berechnet: C 58,42 % H 7,84 % N 18,17 %

Gefunden: C 58,33 % H 8,02 % N 18,21 %

15 Beispiel 11: 1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-7-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-methylxanthin

a) 3-Methyl-1-(5-oxohexyl)-7-(2-oxopropyl)-xanthin



25 22,2 g (0,1 mol) 3-Methyl-7-(2-oxopropyl)-xanthin aus Beispiel 7a werden zusammen mit 14,8 g (0,11 mol) 1-Chlor-5-hexanon und 15,2 g (0,11 mol) Kaliumcarbonat in 500 ml Dimethylformamid 1,5 Stunden bei 110° C gerührt. Anschließend läßt man unter weiterem Rühren langsam erkalten, filtriert,

30 wäscht das Salz auf der Nutsche mit Dimethylformamid gründlich nach, engt die Lösung unter vermindertem Druck ein, nimmt mit 200 ml Methanol auf, setzt 50 ml Wasser und 2 ml konzentrierte Schwefelsäure hinzu und kocht eine Stunde unter Rückfluß. Nach Entfernen des Methanols im Vakuum wird mit 33 %iger Natronlauge

35 alkalisiert und sorgfältig mit Chloroform ausgeschüttelt.

Die vereinigten Chloroformextrakte wäscht man mit wenig Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, wobei 25,8 g festes Rohprodukt (80,5 % der Theorie) anfallen, das aus Äthanol unter Zusatz von Petroläther in der Siedehitze umkristallisiert wird.

Ausbeute: 23,1 g (72,1 % der Theorie)

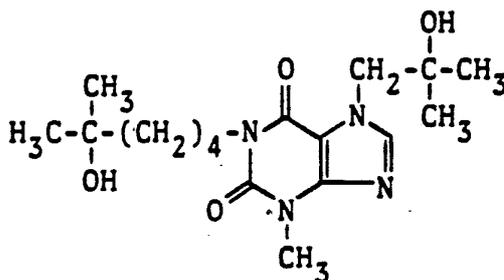
Schmelzpunkt: 111 - 113° C

$C_{15}H_{20}N_4O_4$ (MG = 320,3)

10 Analyse: Berechnet: C 56,24 % H 6,29 % N 17,49 %

Gefunden: C 56,31 % H 6,35 % N 17,21 %

15 b) 1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-7-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-methylxanthin



In 22,4 g (0,3 mol) Methylmagnesiumchlorid in Form der käuflichen 20 %-igen Lösung in Tetrahydrofuran fügt man unter Feuchtigkeitsausschluß und kräftigem Rühren bei Raumtemperatur 32,0 g (0,1 mol) des zweifach oxoalkylierten Xanthins aus Stufe a) in 100 ml wasserfreien Dichlormethans langsam hinzu. Nach beendeter Zugabe wird erwärmt und das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gehalten, bevor man gemäß Beispiel 9 aufarbeitet und das Rohprodukt aus Essigsäureäthylester umkristallisiert.

25

30

Ausbeute: 25,8 g (73,2 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 121 - 123° C

$C_{17}H_{28}N_4O_4$ (MG = 352,4)

35 Analyse: Berechnet: C 57,93 % H 8,01 % N 15,90 %

Gefunden: C 57,70 % H 7,93 % N 15,83 %

Die Verbindung wurde unter anderem auch durch zweistufige Synthese aus 3-Methylxanthin erhalten, das man zunächst mit 1-Chlor-2-hydroxy-2-methylpropan zu 7-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-3-methylxanthin umsetzt (Schmelzpunkt: 268 - 269° C; Ausbeute: 51 % der Theorie) und anschließend analog Beispiel 5b mit 1-Chlor-5-hydroxy-5-methylhexan aus Beispiel 1a in 1-Position zum Endprodukt alkylierte (Ausbeute: 79,5 % der Theorie).

10

Beispiel 12: 1-(4-Hydroxy-4-methylpentyl)-3-methyl-7-propylxanthin

a) 1-Chlor-4-hydroxy-4-methylpentan

15

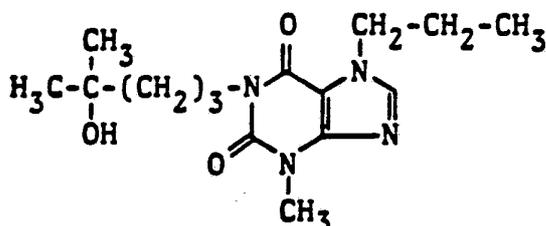
44,9 g (0,6 mol) Methylmagnesiumchlorid, 20 %-ig gelöst in Tetrahydrofuran, werden in wasserfreiem Äther mit 60,3 g (0,5 mol) 1-Chlor-4-pentanone gemäß Beispiel 1a₁ umgesetzt und aufgearbeitet.

20

Ausbeute: 42,7 g (62,5 % der Theorie)
Siedepunkt (17 mbar) 77 - 78° C
C₆H₁₃ClO (MG = 136,6)

b) 1-(4-Hydroxy-4-methylpentyl)-3-methyl-7-propylxanthin

25



30

Zu einer Suspension von 20,8 g (0,1 mol) 3-Methyl-7-propylxanthin in 250 ml Methanol gibt man die Lösung von 5,6 g (0,1 mol) Kaliumhydroxid in 100 ml Methanol. Beim Erhitzen entsteht eine klare Lösung, die man unter vermindertem Druck zur Trockne eindampft. Das zurückbleibende Kaliumsalz der Xanthinverbindung wird nach scharfem

35

Trocknen im Hochvakuum mit 500 ml Dimethylformamid und 15,0 g (0,11 mol) des tertiären Alkohols aus Stufe a) versetzt und 18 Stunden bei 80° C gerührt. Die Auf-
5 arbeitung des Ansatzes erfolgt analog Beispiel 5b, wobei 25,1 g Rohprodukt (81,4 % der Theorie) erhalten werden, die sich durch Umkristallisieren aus Diisopropyl-
Äther unter Zusatz von etwas Essigsäureäthylester in der Siedehitze reinigen lassen.

Ausbeute: 19,2 g (62,3 % der Theorie)
10 Schmelzpunkt: 96 - 98° C
 $C_{15}H_{24}N_4O_3$ (MG = 308,4)
Analyse: Berechnet: C 58,42 % H 7,84 % N 18,17 %
Gefunden: C 58,49 % H 7,82 % N 18,19 %

15 Weitere gleichberechtigte Darstellungsweisen für diese Verbindung wären die Methylverzweigung der Oxoalkylseiten-
kette von 3-Methyl-1-(4-oxopentyl)-7-propylxanthin mit Methyllithium oder einem Methylmagnesiumhalogenid analog
Beispiel 9, die Alkylierung von 1-(4-Hydroxy-4-methylpentyl)-
20 3-methylxanthin mit 1-Brom- oder 1-Chlorpropan in der 7-Position analog Beispiel 3 und die säurekatalysierte
Wasseraddition an die olefinische Doppelbindung von 3-Methyl-1-(4-methyl-3-pentenyl)-7-propylxanthin gemäß
dem untenstehenden Beispiel 14.

25

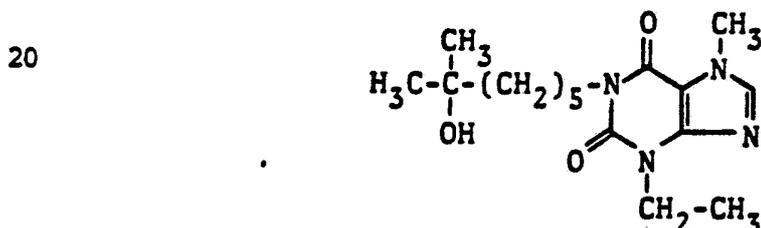
Beispiel 13: 3-Äthyl-1-(6-hydroxy-6-methylheptyl)-
7-methylxanthin

30 a) 1-Brom-6-hydroxy-6-methylheptan

89,8 g (1,2 mol) Methylmagnesiumchlorid in Form einer
20 %-igen Lösung in Tetrahydrofuran werden zusammen mit
500 ml wasserfreiem Äther vorgelegt und unter
35 Rühren bei 0° bis 5° C tropfenweise mit einer Lösung

von 102,3 g (0,46 mol) 6-Bromhexansäureäthylester in
 100 ml trockenem Äther versetzt. Danach wird
 30 Minuten bei Raumtemperatur und 2 Stunden unter Rück-
 flußkochen nachgerührt, der Ansatz auf Eis gegeben und
 5 50 %-ige wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung bis zum voll-
 ständigen Wiederauflösen des gebildeten Niederschlages
 hinzugefügt. Man extrahiert mehrmals mit Äther,
 wäscht den ätherischen Auszug nacheinander mit wäßriger
 Natriumhydrogensulfit- und Natriumhydrogencarbonat-
 10 Lösung sowie Wasser, trocknet über Natriumsulfat,
 filtriert und entfernt das Lösungsmittel im
 Vakuum. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert.
Ausbeute: 80,2 g (83,4 % der Theorie)
 Siedepunkt (2 mbar) 77 - 79° C
 15 $C_8H_{17}OBr$ (MG = 209,1)

b) 3-Äthyl-1-(6-hydroxy-6-methylheptyl)-7-methylxanthin



25 23,2 g (0,1 mol) 3-Äthyl-7-methylxanthin-Kaliumsalz
 (hergestellt analog Beispiel 12b) werden nach Ver-
 setzen mit 500 ml Dimethylformamid und 23,0 g (0,11 mol)
 des tertiären Bromalkohols aus Stufe a) 8 Stunden unter
 30 Rühren auf 120° C erhitzt. Anschließend arbeitet man
 entsprechend Beispiel 5b auf, wobei ein öliges Produkt
 anfällt, das nach längerem Stehen durchkristallisiert und
 aus Diisopropyläther umgelöst wird.

Ausbeute: 23,7 g (73,5 % der Theorie)
 35 Schmelzpunkt: 86 - 87° C
 $C_{16}H_{26}N_4O_3$ (MG = 322,4)
Analyse: Berechnet: C 59,61 % H 8,13 % N 17,38 %
 Gefunden: C 59,68 % H 8,16 % N 17,54 %

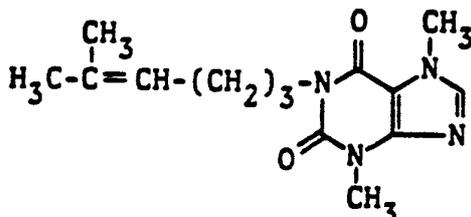
Zu derselben Verbindung gelangte man auch durch Umsetzung von 3-Äthyl-7-methyl-1-(6-oxoheptyl)-xanthin mit Methylmagnesiumchlorid oder -bromid analog Beispiel 9, Methylierung von 3-Äthyl-1-(6-hydroxy-6-methylheptyl)-xanthin mit Methylbromid, Methyljodid, einem Methylsulfonat oder Dimethylsulfat gemäß Beispiel 3 und Wasseranlagerung an die olefinische Doppelbindung von 3-Äthyl-7-methyl-1(6-methyl-5-heptenyl)-xanthin entsprechend dem folgenden Beispiel 14.

10

Beispiel 14: 1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3,7-dimethylxanthin

a) 3,7-Dimethyl-1-(5-methyl-4-hexenyl)-xanthin

15



20 9,0 g (0,05 mol) 3,7-Dimethylxanthin, 8,0 g (0,06 mol) 1-Chlor-5-methyl-4-hexen und 8,3 g (0,06 mol) Kaliumcarbonat werden 22 Stunden bei 110° C in 200 ml Dimethylformamid gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ver-
 25 setzt man mit 100 ml 1 N Natronlauge und extrahiert gründlich mit Dichlormethan. Der Extrakt wird nochmals mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Diisopropyläther um-
 30 kristallisiert.

Ausbeute: 10,1 g (73,1 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 73 - 75° C

C₁₄H₂₀N₄O₂ (MG = 276,3)

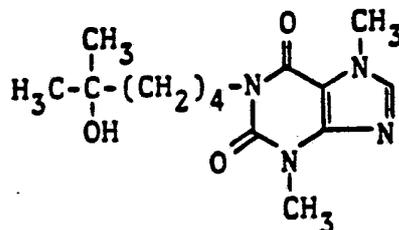
Analyse: Berechnet: C 60,85 % H 7,30 % N 20,27 %

35

Gefunden: C 60,60 % H 7,24 % N 20,32 %

b) 1-(5-Hydroxy-5-methylhexyl)-3,7-dimethylxanthin

5



10

15

Eine Lösung von 9,5 g (0,034 mol) des Xanthins aus Stufe a) in 50 ml Dioxan und 50 ml 50 %-ige Schwefelsäure wird 24 Stunden bei 10° C gerührt. Danach stellt man das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 2 N Natronlauge alkalisch und extrahiert das Produkt sorgfältig mit Dichlormethan. Der Auszug wird nacheinander mit 1 N Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand läßt sich durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Diisopropyläther und Isopropanol reinigen.

20

Ausbeute: 7,8 g (77,9 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 120 - 121° C

$C_{14}H_{22}N_4O_3$ (MG = 294,4)

Analyse:

Berechnet: C 57,13 % H 7,53 % N 19,03 %

Gefunden: C 57,21 % H 7,74 % N 18,78 %

25

30

Alternativ war die Verbindung unter anderem aus 3,7-Dimethylxanthin und 1-Chlor-5-hydroxy-5-methylhexan analog Beispiel 2 oder 4, aus 3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl)xanthin und Methylmagnesiumchlorid oder -bromid analog Beispiel 9 und aus der Verbindung des Beispiels 6 und einem Methylierungsmittel analog Beispiel 3 herstellbar.

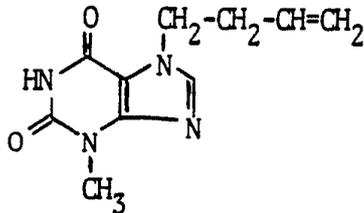
35

- 42a -

Beispiel 55: 7-(3,4-Dihydroxybutyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin

a) 7-(3-Butenyl)-3-methylxanthin

5



10 47 g (0,25 mol) 3-Methylxanthin-mononatriumsalz (hergestellt wie in Beispiel 1b beschrieben) und 34,8 g (0,25 mol) 97 %iges 1-Brom-3-buten werden in 750 ml Dimethylformamid 8 Stunden lang bei 110° C gerührt. Anschließend entfernt man das ausgefallene Natriumbromid
15 durch Filtration des noch heißen Reaktionsgemisches, dampft das Filtrat im Vakuum ein, löst den festen Rückstand in 250 ml 2 N Natronlauge, erwärmt auf ca. 65° C und versetzt unter Rühren mit 2 N Salzsäure bis pH 9. Nach dem Erkalten wird der gebildete Feststoff abge-
20 nutschts, mit Wasser salzfrei gewaschen und nach dem Spülen mit Methanol im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 32 g (58,1 % der Theorie)

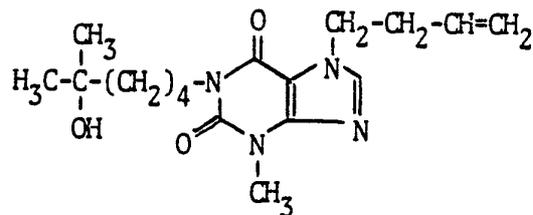
Schmelzpunkt: 242 - 245° C

$C_{10}H_{12}N_4O_2$ (MG = 220,2)

25

b) 7-(3-Butenyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin

30



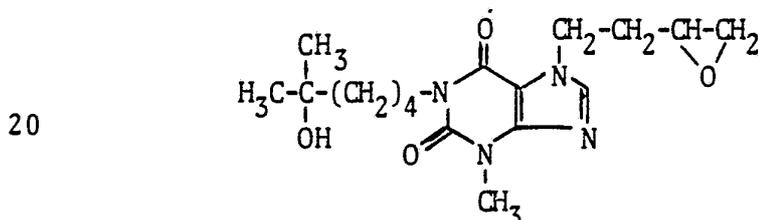
35

- 42b -

22 g (0,1 mol) des Xanthins aus Stufe a) werden mit 16,6 g (0,11 mol) 1-Chlor-5-hydroxy-5-methylhexan (Beispiel 1a) und 15,2 g (0,11 mol) Kaliumcarbonat in 500 ml Dimethylformamid unter den bei Beispiel 2 beschriebenen
 5 Versuchsbedingungen umgesetzt und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wird ohne vorherige Säulenchromatographie durch einmalige Umkristallisation aus Essigsäureäthylester unter Zusatz von Petroläther in der Siedehitze rein erhalten.

10 Ausbeute: 25,7 g (76,9 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 105 - 107° C
 $C_{17}H_{26}N_4O_3$ (MG = 334,4)

15 c) 7-(3,4-Epoxybutyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin



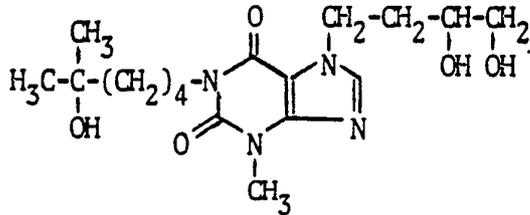
Man trägt in die Lösung von 22 g (0,066 mol) des Xanthins aus Stufe b) in 250 ml Chloroform unter Stickstoffatmosphäre und Rühren bei Raumtemperatur innerhalb von ca.
 25 15 Minuten 15,8 g (0,078 mol) 85 %ige 3-Chlorperbenzoesäure ein. Nach 48-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird nacheinander mit 10 %iger Natriumdithionit-Lösung, 10 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ge-
 30 waschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei das Epoxid in nahezu quantitativer Ausbeute als öliges Produkt ($C_{17}H_{26}N_4O_4$; MG = 350,4) anfällt, das unmittelbar in der nachfolgenden Reaktionsstufe d) eingesetzt werden kann.

35

- 42c -

d) 7-(3,4-Dihydroxybutyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin

5



10

Die Lösung von 23 g (0,065 mol) der Verbindung aus Stufe c) in einem Gemisch aus 120 ml Tetrahydrofuran und 80 ml Wasser wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0,4 ml Perchlorsäure (70 %ig) versetzt. Nach 5-tägigem Rühren bei Raumtemperatur neutralisiert man mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dampft die Reaktionsmischung im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Chloroform/Methanol (Volumenverhältnis 10 : 1) als Laufmittel.

15

Ausbeute: 19,4 g (81 % der Theorie)

20

Schmelzpunkt: 116 - 118° C

$C_{17}H_{28}N_4O_5$ (MG = 368,4)

Analyse: Berechnet: C 55,42 % H 7,66 % N 15,21 %

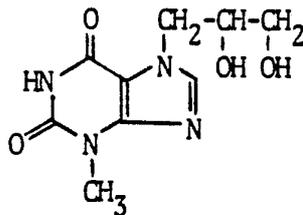
Gefunden: C 55,13 % H 7,84 % N 14,98 %

25

Beispiel 56: 7-(2,3-Dihydroxypropyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin

30

a) 7-(2,3-Dihydroxypropyl)-3-methylxanthin



35

- 42d -

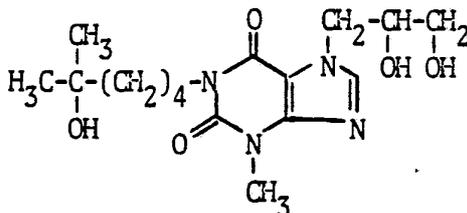
83 g (0,5 mol) 3-Methylxanthin werden in 1250 ml Dimethylformamid gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise mit 12 g (0,5 mol) Natriumhydrid versetzt. Man rührt 30 Minuten nach, tropft anschließend
 5 55,3 g (0,5 mol) 1-Chlor-2,3-propandiol in 100 ml Dimethylformamid hinzu und erhitzt das Gemisch 18 Stunden lang unter Rühren auf 110° C. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Beispiel 55 a) beschrieben.

Ausbeute: 66,6 g (55,5 % der Theorie)

10 Schmelzpunkt: 302 - 304° C

$C_9H_{12}N_4O_4$ (MG = 240,2)

15 b) 7-(2,3-Dihydroxypropyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin



20

Eine Mischung aus 18 g (0,075 mol) der Xanthinverbindung aus Stufe a), 12,5 g (0,083 mol) 1-Chlor-5-hydroxy-5-methylhexan (Beispiel 1 a) und 11,5 g (0,083 mol) Kaliumcarbonat in 500 ml Dimethylformamid wird 18 Stunden
 25 bei 110° C gerührt, anschließend heiß filtriert und im Vakuum eingedampft. Das ölige Rohprodukt, das allmählich durchkristallisiert, läßt sich vorteilhaft durch Filtration über eine Kieselgel-Säule im Lösungsmittelgemisch
 30 Chloroform/Methanol (10 : 1) und abschließende Umkristallisation aus Essigsäureäthylester unter Zusatz von Petroläther in der Siedehitze reinigen.

Ausbeute: 15,2 g (57,2 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 105 - 107° C

35 $C_{16}H_{26}N_4O_5$ (MG = 354,4)

Analyse: Berechnet: C 54,22 % H 7,39 % N 15,81 %

Gefunden: C 53,87 % H 7,47 % N 15,71 %

Tabelle 1: Verbindungen gemäß Formel I

| Bei- spiel | R ¹ | R ² | R ³ | Schmelz- punkt ° C |
|---------------|---|------------------|--|-----------------------|
| 1 | -H | -CH ₃ | $-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ | 228 - 230 |
| 2 | $\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{H}_3\text{C}-\text{C}}}-\text{(CH}_2)_4-$ | -CH ₃ | $-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ | 93 - 95 |
| 3 | -C ₃ H ₇ | -CH ₃ | $-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ | 59 - 60 |
| 4 | -CH ₃ | -CH ₃ | $-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ | 106 - 107 |
| 5 | $\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{H}_3\text{C}-\text{C}}}-\text{(CH}_2)_4-$ | -CH ₃ | -CH ₂ -O-C ₂ H ₅ | 102 - 103 |
| 6 | $\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{H}_3\text{C}-\text{C}}}-\text{(CH}_2)_4-$ | -CH ₃ | -H | 192 - 193 |
| 7 | $\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{H}_3\text{C}-\text{C}}}-\text{(CH}_2)_4-$ | -CH ₃ | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$ | 78 - 80 |

| Bei- spiel | R ¹ | R ² | R ³ | Schmelz- punkt ° C |
|---------------|---|--------------------------------|--|-----------------------|
| 8 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$ | 119 - 120 |
| 9 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -C ₃ H ₇ | 81 - 82 |
| 10 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -CH ₃ | 83 - 84 |
| 11 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | 121 - 123 |
| 12 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -C ₃ H ₇ | 96 - 98 |
| 13 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -CH ₃ | 86 - 87 |
| 14 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -CH ₃ | 120 - 121 |
| 15 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -CH ₃ | 112 - 113 |

| Bei- spiel | R ¹ | R ² | R ³ | Schmelz- punkt ° C |
|---------------|---|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| 16 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -C ₃ H ₇ | 92 - 94 |
| 17 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -CH ₃ | 98 |
| 18 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -C ₃ H ₇ | 69 - 71 |
| 19 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -C ₃ H ₇ | 86 - 87 |
| 20 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -CH ₃ | 117 - 118 |
| 21 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -CH ₃ | 94 - 95 |
| 22 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -C ₃ H ₇ | 92 - 93 |
| 23 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -CH ₃ | 146 - 147 |

| Bei- spiel | R ¹ | R ² | R ³ | Schmelz- punkt ° C |
|---------------|---|--------------------------------|---|-----------------------|
| 24 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -CH ₃ | 122 |
| 25 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -C ₃ H ₇ | 135 - 137 |
| 26 | -C ₄ H ₉ | -C ₄ H ₉ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | 69 - 70 |
| 27 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -CH ₂ -O-CH ₃ | 52 - 54 |
| 28 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -CH ₂ -O-CH ₃ | 92 - 94 |
| 29 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ -O-CH ₃ | 61 - 63 |
| 30 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -CH ₂ -O-CH ₃ | 99 - 101 |
| 31 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ -O-CH ₃ | 94 - 96 |

| Bei- spiel | R ¹ | R ² | R ³ | Schmelz- punkt °C |
|---------------|---|--------------------------------|---|----------------------|
| 32 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -CH ₂ -O-CH ₃ | 105 - 107 |
| 33 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ -O-C ₂ H ₅ | 68 - 70 |
| 34 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -CH ₂ -O-C ₃ H ₇ | 83 - 85 |
| 35 | H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ - | -CH ₃ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | 63 - 65 |
| 36 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -(CH ₂) ₂ -O-CH ₃ | 98 - 99 |
| 37 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -(CH ₂) ₂ -O-CH ₃ | 71 |
| 38 | H ₅ C ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | -CH ₃ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | 77 - 79 |
| 39 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅ | 75 |

| Bei- spiel | R ¹ | R ² | R ³ | Schmelz- punkt ° C |
|---------------|---|--------------------------------|---|-----------------------|
| 40 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅ | 52 - 54 |
| 41 | H ₃ C-O-(CH ₂) ₃ - | -CH ₃ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | 45 - 47 |
| 42 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -(CH ₂) ₃ -O-CH ₃ | 83 - 84 |
| 43 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -(CH ₂) ₃ -O-CH ₃ | 72 - 73 |
| 44 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃ | 88 - 89 |
| 45 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃ | 01 |
| 46 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -C ₄ H ₉ | -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃ | 97 - 98 |
| 47 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | -CH ₃ | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OC ₂ H ₅ | 01 |

| Bei- spiel | R ¹ | R ² | R ³ | Schmelz- punkt °C | |
|---------------|----------------|---|-------------------------|---|-----------|
| 5 | 48 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | $-\text{C}_2\text{H}_5$ | $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OC}_2\text{H}_5$ | Öl |
| 10 | 49 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | $-\text{CH}_3$ | $-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | 65 - 67 |
| 15 | 50 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | $-\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ | 78 - 80 |
| 20 | 51 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | $-\text{CH}_3$ | $-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$ | Öl |
| 25 | 52 | " | $-\text{CH}_3$ | $-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$ | 69 - 71 |
| 30 | 53 | $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_4-$ | $-\text{CH}_3$ | $-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | Öl |
| 35 | 54 | $\text{H}_3\text{C}-\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH} \end{array}-(\text{CH}_2)_4-$ | $-\text{CH}_3$ | $-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | Öl |
| 40 | 55 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | $-\text{CH}_3$ | $-(\text{CH}_2)_2-\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$ | 116 - 118 |
| 45 | 56 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | $-\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$ | 105 - 107 |

Pharmakologische Prüfung und Ergebnisse

35 1. Wirkung auf die periphere arterielle Durchblutungsstörung

Im letzten Jahrzehnt hat sich in den Vorstellungen über die Pathophysiologie und damit auch in der medikamentösen Therapie der

chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten insofern ein beachtlicher Wandel vollzogen, als sich das wissenschaftliche und therapeutische Interesse in zunehmendem Maße von der Makrozirkulation hin zur Mikrozirkulation und hier insbesondere zur kapillären Strombahn verlagerte, über die die Ernährung des angrenzenden Gewebes durch diffusionsvermittelten Substrataustausch erfolgt. Störungen in der Mikrozirkulation manifestieren sich demzufolge in einer zellulären Unterversorgung mit daraus resultierender Gewebischämie, so daß eine gezielte Therapie darauf ausgerichtet sein muß, die pathologische Inhomogenität der kapillären nutritiven Durchblutung zu beheben und somit den lokalen Sauerstoffpartialdruck (pO_2) im ischämischen Gewebe zu normalisieren.

Die Prüfung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre die Gewebsversorgung verbessernde Wirkung erfolgte daher anhand von pO_2 -Messungen im ischämischen Skelettmuskel mit der von D. W. LÖBBERS (Prog. Resp. Res. 3 (Karger, Basel 1969), S. 136 - 146) und M. KESSLER (Prog. Resp. Res. 3 (Karger, Basel 1969), S. 147 - 152 und Anesthesiology 45 (1976), S. 184) beschriebenen Versuchsanordnung, wobei das Standardtherapeutikum Pentoxifyllin als Vergleichspräparat in die Untersuchungen miteinbezogen wurde.

Als Versuchstiere dienten männliche Beagle-Hunde in Natrium-Pentobarbital-Narkose (35 mg/kg i. p.), an deren rechten Hinterextremität die Arteria femoralis und ein bestimmtes Areal der Unterschenkelmuskulatur freipräpariert und an deren linken Hinterextremität die Vena femoralis für die Präparatinfusion und die Arteria femoralis für Blutdruckmessungen freigelegt und kanüliert wurden. Die Tiere wurden durch Gabe von Alcuroniumchlorid relaxiert (0,1 mg/kg i.v. und danach alle 30 Minuten 0,05 mg/kg i.p.) und künstlich beatmet, um einerseits Spontankontraktionen des Muskels mit negativer Auswirkung auf die pO_2 -Messungen zu vermeiden und zum anderen ein gleichmäßiges Zuführen von Atemsauerstoff zu gewährleisten.

Ein weiterer, in die Vena femoralis der rechten Hinterextremität eingebundener Katheter diente zur Überwachung der Laktatkonzentration im venösen Ausfluß. Auf das freigelegte Muskelareal wurde nun eine Mehrdraht-Oberflächen-
5 elektrode (Fa. Eschweiler, Kiel) zur kontinuierlichen Registrierung des pO_2 aufgesetzt. Sobald sich die pO_2 -Kurve stabilisiert hatte, wurde die Arteria femoralis mit Hilfe einer Klemme okkludiert, worauf der pO_2 in dem von
10 diesem Gefäß versorgten Muskel rasch abfiel, dann infolge der spontanen Eröffnung von Kollateralgefäßen wieder geringfügig anstieg und sich schließlich auf einem gegenüber dem gesunden Muskel stark erniedrigten Niveau einpendelte. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Prüfsubstanz in
15 wäßriger Lösung entweder intravenös (i.v.) infundiert (0,6 mg/kg/min) oder in einer Dosis von 25 mg/kg intra-duodenal (i.d.) verabreicht und der pO_2 -Anstieg im ischämischen Muskel messend verfolgt. Jeweils vor und nach Okklusion sowie nach Substanzgabe wurde venöses Blut entnommen, um
20 das ausgewaschene Laktat zu bestimmen und damit den physiologischen Status der Tiere zu kontrollieren. Zusätzlich wurden zu Beginn und am Ende eines jeden Versuches die Gaskonzentrationen (pO_2 und pCO_2) und der pH-Wert im arteriellen Blut der ischämischen Extremität überprüft.

25 Als Meßparameter für die Präparatwirkung diente im Einzelversuch der maximale prozentuale pO_2 -Anstieg nach Substanzgabe während der Gefäßokklusion ($n = 2 - 11$). Aus diesen Meßwerten wurde für jede Verbindung ein dimensions-
30 loser Wirksamkeitsindex W durch Produktbildung aus der prozentualen Häufigkeit positiver Versuche und dem sich aus den positiven Einzelwerten ergebenden mittleren prozentualen pO_2 -Anstieg berechnet, der sowohl interindividuelle Unterschiede in der Topologie der Muskelvaskularisierung berücksichtigt als auch Responder und Nicht-Responder
35 gegenüber den Testverbindungen miterfaßt und demzufolge einen verlässlicheren Aktivitätsvergleich unter den einzelnen Präparaten gestattet.

2. Wirkung auf die regionale Gehirndurchblutung

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die regionale Gehirndurchblutung wurde mit Hilfe der Wärmeleit-
5 technik nach F. A. GIBBS (Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)
31 (1933), S. 141 ff.), H. HENSEL (Naturwissenschaften 43
(1956), S. 477 ff.) und E. BETZ (Acta Neurol. Scand. Suppl. 14
(1965), S. 29 - 37) an Katzen beiderlei Geschlechts in
Natrium-Pentobarbital-Narkose (35 mg/kg i. p.) untersucht,
10 wobei wiederum das Standardtherapeutikum Pentoxifyllin
für Vergleichszwecke herangezogen wurde. Bei dieser Methode
bestimmt man mit einer auf die Hirnoberfläche im Bereich
des Gyrus marginalis frontalis aufgesetzten Wärmeleit-
sonde den Wärmetransport von einem Heizpunkt zu einer
15 benachbarten Temperaturmeßstelle in der Sonde, der der
Höhe der Gehirndurchblutung direkt proportional ist. Die
prozentuale Zunahme der Wärmetransportzahl λ nach Präparat-
gabe stellt somit ein Maß für die Durchblutungsverbesserung
dar.
20 Die Verbindungen wurden in wäßriger Lösung intravenös
appliziert. Die Dosis betrug 3 mg Testsubstanz pro kg Körper-
gewicht. Für jedes Prüfpräparat wurden 3 bis 5 Einzelversuche
durchgeführt und aus den gewonnenen Meßdaten die mittlere
prozentuale Gehirndurchblutungszunahme ermittelt.

25

3. Akute Toxizität

Die Bestimmung der LD₅₀-Bereiche erfolgte standardgemäß
über die innerhalb von 7 Tagen bei NMRI-Mäusen nach ein-
30 maliger intravenöser (i.v.) oder intraperitonealer (i.p.)
Gabe auftretende Mortalität (NMRI= Naval Medical Research
Institute).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die die Überlegenheit
der erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechend Formel I
35 gegenüber dem Standardpräparat Pentoxifyllin eindeutig be-
legen, sind in den nachfolgenden Tabellen 2 und 3 zusammen-
gefaßt.

Tabelle 2: Wirkung auf die gestörte periphere arterielle Durchblutung im Okklusionsmodell am Hund und akute Toxizität an der Maus

| Verbindung aus Beispiel | Okklusionsmodell | | Toxizität |
|-------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| | Applikationsart i.v.: 0,6 mg/kg/min i.d.: 25 mg/kg | Wirksamkeits- index W (vgl.Text) | LD ₅₀ (Maus) in mg/kg |
| 3 | i.v. i.d. | 1650 1250 | i.v.: 100 - 200 |
| 4 | i.v. | 1300 | i.v.: 100 - 200 |
| 5 | i.v. (0,3 mg/kg/min) i.d. | 2080 2909 | i.v.: 150 - 300 i.p.: 300 - 600 |
| 6 | i.d. | 700 | i.v.: > 200 |
| 8 | i.v. | 1400 | i.v.: > 200 |
| 10 | i.d. | 1965 | i.v.: > 200 |
| 12 | i.v. i.d. | 866 2337 | i.v.: > 200 |
| 14 | i.v. | 960 | i.v.: > 200 |
| 16 | i.v. | 999 | i.p.: 150 - 300 |
| 17 | i.v. | 1525 | i.v.: > 200 |
| 18 | i.v. | 1578 | i.v.: 100 - 200 |
| 28 | i.d. | 2100 | i.v.: > 200 |
| 32 | i.v. i.d. | 2650 566 | i.v.: > 200 |
| 37 | i.v. i.d. | 1400 950 | i.v.: > 200 |
| 39 | i.v. i.d. | 1567 1996 | i.v.: > 200 |
| 44 | i.v. | 1199 | i.v.: > 200 |
| 50 | i.v. i.d. | 2631 733 | i.v.: > 200 |
| Pentoxi- fyllin | i.v. i.d. | 891 643 | i.v.: 187 - 209 i.p.: 219 - 259 |

Tabelle 3: Wirkung auf die regionale Gehirndurchblutung narkotisierter Katzen nach intravenöser Gabe von 3 mg/kg und akute Toxizität an der Maus

| Verbindung aus Beispiel | Mittlere Zunahme der Hirndurchblutung als $\overline{\Delta\lambda}$ in % | Toxizität LD ₅₀ (Maus) in mg/kg |
|-------------------------------|---|--|
| 3 | 15,5 | i.v.: 100 - 200 |
| 9 | 9,4 | i.v.: 100 - 200 |
| 16 | 25,8 | i.p.: 150 - 300 |
| 17 | 9,4 | i.v.: > 200 |
| 18 | 9,4 | i.v.: 100 - 200 |
| 22 | 12,0 | i.v.: > 200 |
| 27 | 10,3 | i.v. > 200 |
| 43 | 19,8 | i.v.: > 200 |
| 48 | 14,6 | i.v.: > 200 |
| Pentoxi- fyllin | 8,6 | i.v. 187 - 209 i.p.: 219 - 259 |

Die eindeutige Oberlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere gegenüber dem am häufigsten zur Therapie peripherer und cerebraler Durchblutungsstörungen eingesetzten Xanthinderivat, dem Pentoxifyllin, ließ sich auch in weiteren speziellen Versuchen eindrucksvoll bestätigen.

Es ist heute allgemein anerkannt, daß ausschließlich gefäßerweiternd wirkende Pharmaka oder Mittel mit sehr starker vasodilatierender Wirkkomponente für die Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen ungeeignet sind, da einerseits die physiologische vasodilatorische Reserve im Regelfall bereits vollständig ausgeschöpft ist und zum anderen die Gefahr eines Steal-Phänomens besteht, der eine schädliche Umverteilung des nutritiven Blutflusses in der Mikrozirkulation zu Lasten des bereits unterversorgten kranken Gewebes bedeutet. Es wurde deshalb die Hemmwirkung auf die am isolierten durchströmten Kaninchenohr mit Norfenefrin ausgelöste Gefäßkontraktion untersucht. Hierbei zeigte beispielsweise die Verbindung aus Beispiel 5 bis zu einer Konzentration von 100 µg/ml keine Hemmung der Norfenefrin-Wirkung, während Pentoxifyllin im Konzentrationsbereich von 10 bis 100 µg/ml die durch Norfenefrin kontrahierten Gefäße dosisabhängig dilatierte.

In einem chronischen Versuch an Ratten mit einseitigem Arteria-iliaca-Verschluß ließ sich zeigen, daß die Verbindungen der Formel I den Stoffwechsel im ischämischen Skelettmuskel günstig zu beeinflussen vermögen. Behandelte man nämlich die Tiere 5 Wochen lang z. B. mit der Verbindung aus Beispiel 5, wobei täglich dreimal jeweils 3 mg/kg intraperitoneal verabreicht wurden, so konnte mit Hilfe histochemischer Färbemethoden nachgewiesen werden, daß sich in den beiden untersuchten Muskeln der ischämischen Extremität (Tibialis anterior und Extensor digitorum longus)

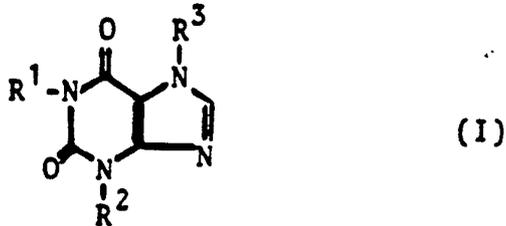
der Anteil der oxidativen Fasern signifikant erhöht hat. Im Gegensatz dazu übte Pentoxifyllin bei gleichartiger Versuchsdurchführung keinen direkten Einfluß auf den Muskelstoffwechsel aus.

5

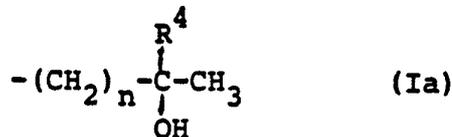
Die Überlegenheit der Xanthine gemäß Formel I ergab sich auch aus einem weiteren chronischen Versuch, in dem der Einfluß auf die Kontraktilität des ischämischen Skelettmuskels an Ratten mit ligierter rechter Femoralarterie untersucht wurde. Die Tiere erhielten 20 Tage lang das jeweilige Prüfpräparat in einer täglichen oralen Dosis von 25 mg/kg per Schlundsonde. Danach wurde die Ermüdbarkeit des ischämischen Muskels bei elektrischer Reizung mit ca. 80 Kontraktionen pro Minute über den Abfall der Kontraktionskraft nach 1-, 15- und 45-minütiger Stimulation im Vergleich mit unbehandelten Kontrolltieren bestimmt. Hierbei bewirkte etwa die Verbindung des Beispiels 5 — offenkundig infolge einer Stoffwechseloptimierung — eine signifikante Verbesserung der Muskelleistung in der ischämischen Extremität, wobei sogar normale Kontraktivitätswerte wie im linken gesunden (nicht-ischämischen) Muskel unbehandelter Tiere erreicht wurden. Diese Verbesserung ging einher mit einer Steigerung der mitochondrialen Atmungskontrolle (RCR = Respiratory Control Rate). Pentoxifyllin erwies sich in diesen Versuchen als wirkungslos. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind demnach auch für die Behandlung von Störungen des muskulären Energiestoffwechsels unterschiedlicher Genese, insbesondere mitochondrialer Myopathien, geeignet. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate eignen sich für die Anwendung sowohl in der Human- als auch der Veterinärmedizin.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Tertiäre Hydroxyalkylxanthine der allgemeinen Formel I,



10 dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste R¹ und R³ eine tertiäre Hydroxyalkylgruppe der Formel



20 darstellt, in der R⁴ eine Alkylgruppe mit bis zu 3 C-Atomen und n eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeuten, der gegebenenfalls vorhandene andere Rest R¹ oder R³ für ein Wasserstoffatom oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoff-Rest R⁵ mit bis zu 6 C-Atomen steht, dessen Kohlenstoffkette von bis zu 2 Sauerstoffatomen unterbrochen oder mit einer Oxogruppe oder bis zu zwei Hydroxygruppen substituiert sein kann, und

25 R² eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen darstellt.

30 2. Verbindungen nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch wenigstens eines der Merkmale, daß R² für Methyl oder Äthyl steht, nur einer der beiden Reste R¹ oder R³ die im Anspruch 1 definierte tertiäre Hydroxyalkylgruppe darstellt und daß eine im Rest R⁵ befindliche Hydroxy- oder Oxogruppe durch mindestens zwei C-Atome vom Stickstoff getrennt ist.

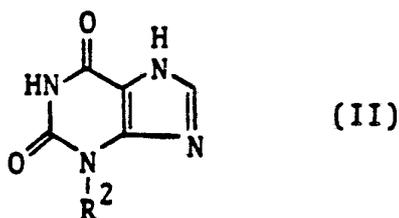
35 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I R¹ oder R³ ω -1-Hydroxy-(ω -1)-methyl-, -pentyl-, -hexyl oder -heptyl bedeuten.

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I R^1 die tertiäre Hydroxyalkylgruppe darstellt, wobei vorzugsweise R^1 [(ω -1)-Hydroxy-(ω -1)-methyl]-pentyl, -hexyl oder -heptyl, R^2 Methyl oder Äthyl und R^3 Alkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen bedeuten.

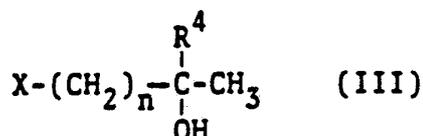
5. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie 7-Äthoxymethyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin darstellt.

6. Verfahren zur Herstellung von Xanthinderivaten der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man

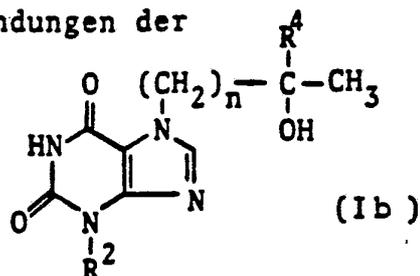
a) 3-Alkylxanthine der Formel II,



in der R^2 Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen darstellt, gegebenenfalls in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze mit Alkylierungsmitteln der Formel III,

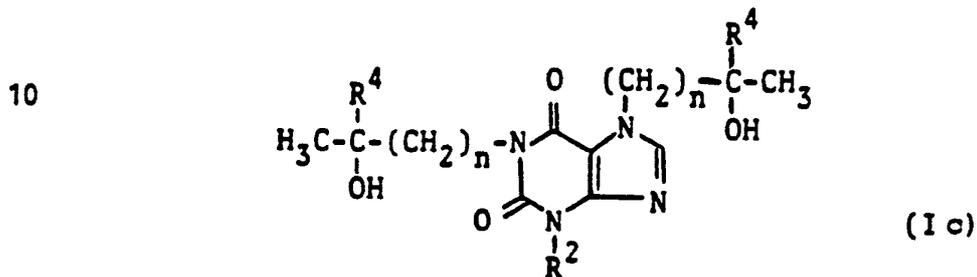


in der X Halogen oder eine Sulfonsäureester- oder Phosphorsäureester-Gruppierung ist und R^4 und n die im Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben, zu erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ib



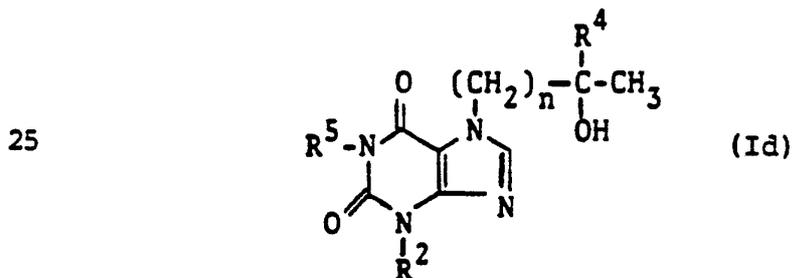
mit einer tertiären Hydroxyalkylgruppe in der Position von R³ und Wasserstoff in der Position von R¹ umgesetzt, und diese, wiederum bevorzugt in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze,

- 5 a₁) mit demselben oder einem anderen Alkylierungsmittel der Formel III zu erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ic



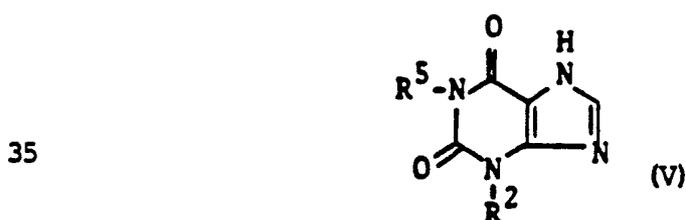
- 15 mit zwei gleichen oder verschiedenen tertiären Hydroxyalkylgruppen in den Positionen von R¹ und R³ alkyliert oder

- 20 a₂) durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel R⁵-X (IV), in der X die bei Formel III und R⁵ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, in erfindungsgemäße Verbindungen der Formel Id



- 30 umwandelt, oder

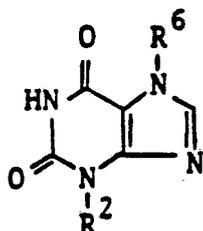
- b) 1,3-dialkylierte Xanthine der Formel V,



zweckmäßig in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze, durch einstufige Umsetzung mit einer Verbindung der Formel III in 7-Stellung zu Verbindungen der Formel Id substituiert oder

- 5 c) die 3-Alkylxanthine der Formel II, ebenfalls vorzugsweise in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze, zuerst mit einer Verbindung der Formel R^6-X (IVa) unter Bildung von 3,7-disubstituierten Xanthinen der Formel VI,

10



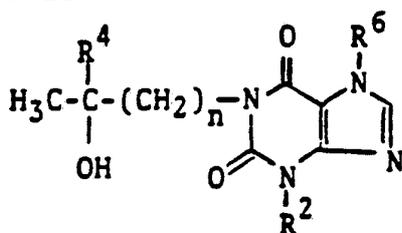
(VI)

15

wobei R^6 die für R^5 genannte Bedeutung hat oder Benzyl oder Diphenylmethyl darstellt und X die bei Formel III angegebene Bedeutung hat, umsetzt und diese anschließend, wieder bevorzugt in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze, mit einer Verbindung der Formel III in 1-Stellung substituiert, wobei Verbindungen der Formel Ie

20

25

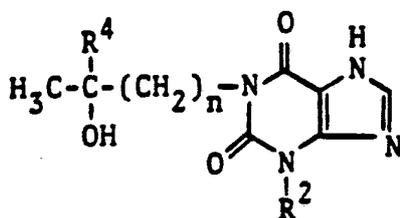


(Ie)

30

erhalten werden, und jene Verbindungen der Formel Ie, in denen R^6 eine Benzyl- oder Diphenylmethylgruppe oder aber einen Alkoxymethyl- oder Alkoxyalkoxymethyl-Rest darstellt, unter reduzierenden bzw. hydrolytischen Bedingungen in erfindungsgemäße Verbindungen der Formel If

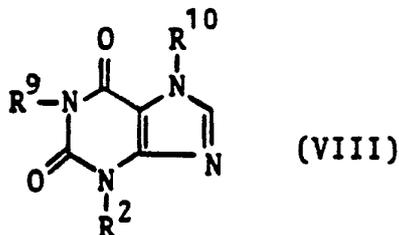
35



(If)

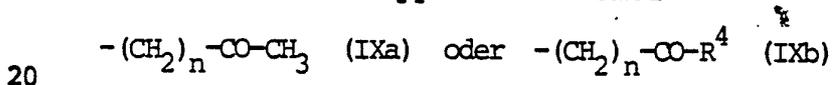
überführt, die man gewünschtenfalls nachträglich wieder mit einer Verbindung der Formel III oder IV zu erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ic bzw. Ie umsetzt, oder

- 5 d) erfindungsgemäße Verbindungen der Formel Id bzw. Ie, in denen R⁵ bzw. R⁶ einen Oxoalkyl-Rest bedeutet, mit üblichen Reduktionsmitteln an der Ketogruppe zu den entsprechenden erfindungsgemäßen hydroxyalkylierten Xanthinen des Anspruchs 1 reduziert, oder daß man e) substituierte
10 Xanthine der Formel VIII, die



15

e₁) in den Positionen von R⁹ und R¹⁰ zwei gleiche oder verschiedene Gruppen der Formel



oder aber nur einen Substituenten der Formel IXa oder IXb und in der anderen Stellung Wasserstoff oder den Rest R⁵ bzw. R⁶ enthalten, im Falle von IXa mit (C₁-C₃)Alkyl- bzw. im Falle von IXb mit Methyl-metall-Verbindungen unter reduktiver "Alkylierung" der Carbonyl-
25 gruppen zu den erfindungsgemäßen Xanthinen der Formeln Ib bis If umsetzt oder

e₂) in den Positionen von R⁹ und R¹⁰ zwei gleiche oder verschiedene Gruppen der Formel $-(\text{CH}_2)_n-\text{Hal}$ (X)

oder nur einen derartigen
30 Rest und Wasserstoff oder den Substituenten R⁵ bzw. R⁶ in der anderen Position tragen, endständig metalliert und anschließend mit den Ketonen der Formel $\text{R}^4-\text{CO}-\text{CH}_3$ (XI) unter reduktiver Alkylierung der Carbonylgruppe zu den erfindungsgemäßen Xanthinen der Formeln Ib bis If umsetzt oder

35

e₃) in den Positionen von R⁹ oder R¹⁰ oder R⁹ und R¹⁰ die Gruppe $-(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{Alkyl}$ (XII) und gegebenenfalls Wasserstoff

oder den Rest R^5 bzw. R^6 in der anderen Position tragen, mittels zweier Äquivalente einer Methyl-metall-Verbindung pro Alkoxy-carbonylfunktion in solche erfindungsgemäßen Xanthine der Formeln Ib bis If überführt, in denen R^4 die Bedeutung von Methyl hat, oder

e_4) in den Positionen von R^9 und R^{10} zwei gleiche oder verschiedene Reste der Formel $-(CH_2)_{n-1} \overset{R^4}{\underset{|}{C}}=CH-CH_3$ (XIII)

oder nur einen derartigen Rest und in der anderen Stellung Wasserstoff oder den Rest R^5 bzw. R^6 tragen, wobei die Gruppe XIII die C=C-Doppelbindung auch in stellungsisomeren Anordnungen am verzweigten C-Atom enthalten kann, durch säurekatalysierte, der Markownikoff-Regel gehorchende Hydratisierung in die erfindungsgemäßen Xanthine der Formeln Ib bis If umwandelt und

e_5) gewünschtenfalls anschließend die nach den Methoden e_1) bis e_4) erhaltenen erfindungsgemäßen tertiären Hydroxyalkylxanthine der Formeln Ib und If, die in 1- bzw. 7-Stellung ein Wasserstoffatom tragen, gegebenenfalls in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze, mit den Alkylierungsmitteln der Formel III oder IV bzw. IVa zu den trisubstituierten Verbindungen der Formel Ic bzw. Id oder Ie umsetzt,

wobei in den voranstehenden Formeln R^2 , R^4 , R^5 und n die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben.

7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an - oder bestehend aus - mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 oder mindestens einer nach dem Verfahren gemäß dem Anspruch 6 hergestellten Verbindung.

8. Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Vorbeugung und/oder Behandlung von peripheren und/oder cerebralen Durchblutungsstörungen verwendet wird.

9. Arzneimittel nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Vorbeugung und/oder Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt wird.

10. Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Behandlung von Störungen muskulären Energiestoffwechsels, insbesondere mitochondrialer Myopathien eingesetzt wird.