

-2 OCT. 1961



266787

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 21 de Abril de 1961, con el núm. 266.787

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

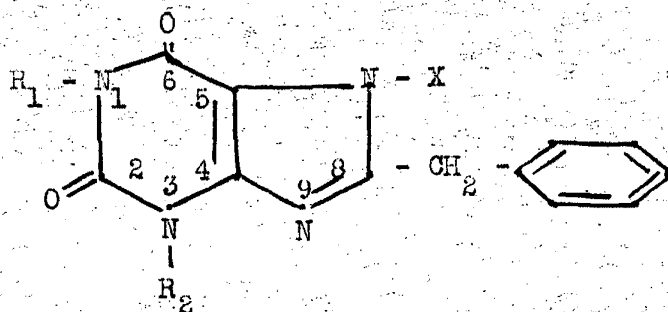
a nombre de MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES, A. CHRIS
TIAENS, SOCIETE ANONYME, entidad belga, establecida en 60,
rue de l'Etuve, Bruselas, Bélgica, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR UN DERIVADO DE 8-BENCIL XANTI-
NA".-

La presente invención se refiere a nuevos derivados
de dialcohilxantina, y a un procedimiento para su prepara-
ción. Más especialmente, se refiere esta invención a nuevos
derivados de 8-bencil-dialcohol-xantinas, y, también, a un
5 procedimiento para la preparación de los mismos.

Los nuevos compuestos de dialcohilxantina, de acuer-
do con la invención, son derivados de la 8-bencil-xantina,
substituidos en la posición 7, por un radical halogenuro de
alcoholo con una cadena recta o ramificada, de la fórmula:

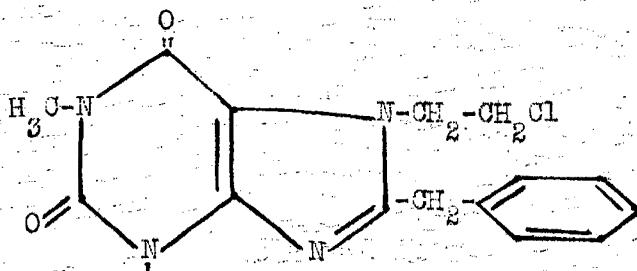
266787



5 en la cual R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan radicales alcohilo, por ejemplo radicales metilo, y X representa un radical halogenuro de alcohilo de cadena recta o ramificada, que tiene un máximo de 4 átomos de carbono.

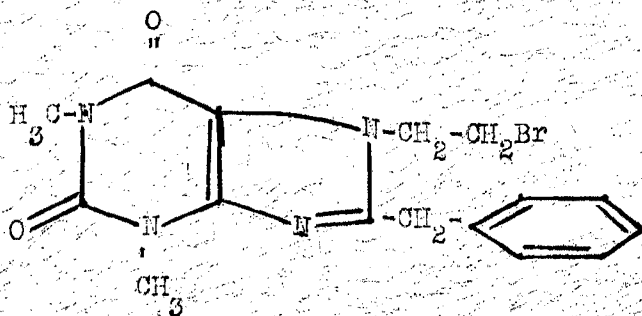
Los siguientes son ejemplos de compuestos de acuerdo con la invención:

1.- 7-(beta-cloroetil)-8-bencilteofilina.-



(II)

2.- 7-(beta-bromoetil)-8-bencilteofilina.-

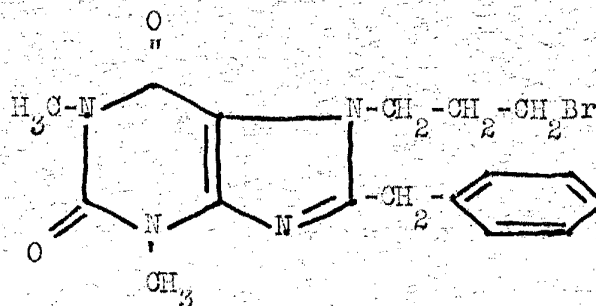


(III)

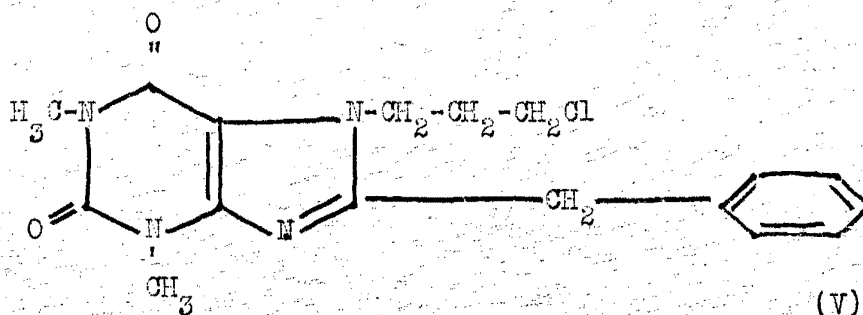
266787



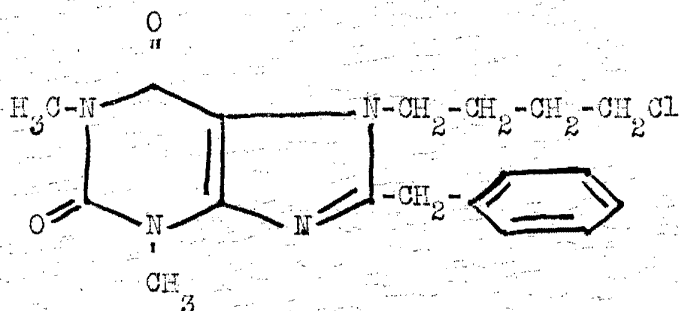
3.- 7-(gamma-bromopropil)-8-bencilteofilina.-



4.- 7-(gamma-cloropropil)-8-bencilteofilina.-

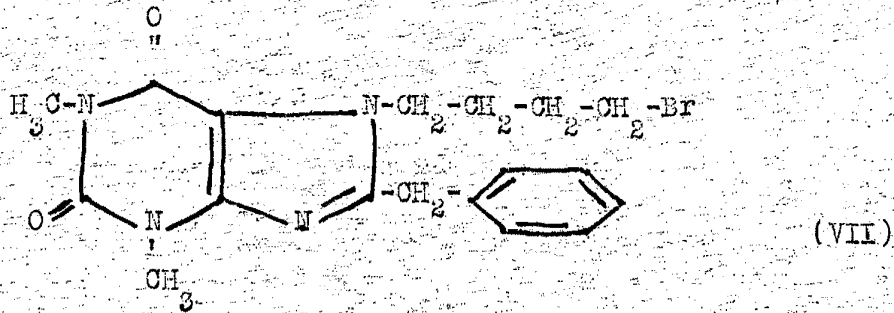


5.- 7-(delta-clorobutil)-8-bencilteofilina.-

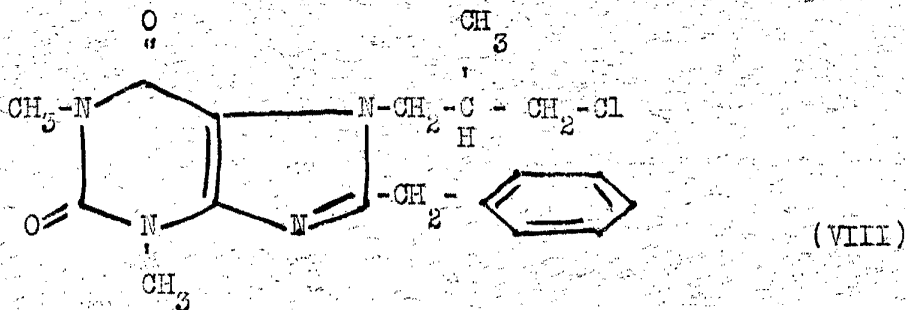


6.- 7-(delta-bromobutil)-8-bencilteofilina.-

266707



7.- 7-(beta-metil-delta-cloropropil)-8-bencilteofilina.-



Los compuestos de acuerdo con la invención, son va-
liosos intermediarios para utilizarlos en la síntesis de
compuestos terapéuticamente activos.

La invención proporciona, también, procedimientos pa-
5 ra la preparación de compuestos de la fórmula I.

De acuerdo con la invención, se hace reaccionar un di-
halogenuro de un alcano, que contiene como máximo 4 átomos
de carbono, con un metal alcalino, por ejemplo potasio o so-
dio, o una sal amónica de una 8-bencil-dialcohol-xantina, en
10 presencia de un disolvente alcohol-agua, a reflujo o en un
recipiente cerrado, a temperatura bastante elevada. Como di-
solvente alcohol-agua, se puede utilizar una mezcla de agua
y etanol o una mezcla de agua e isopropanol.

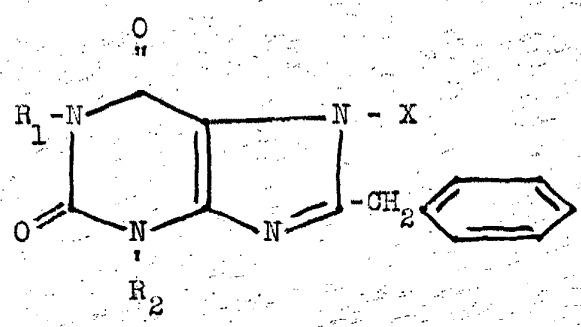
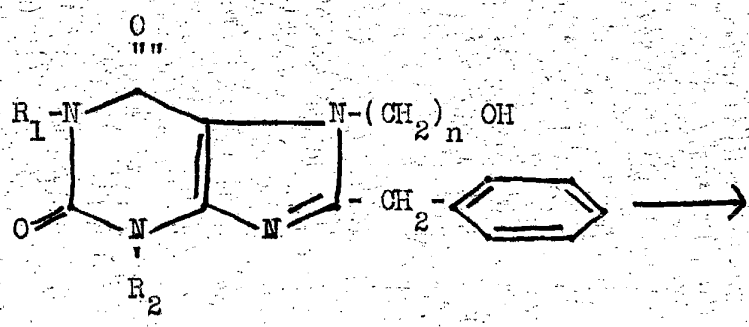
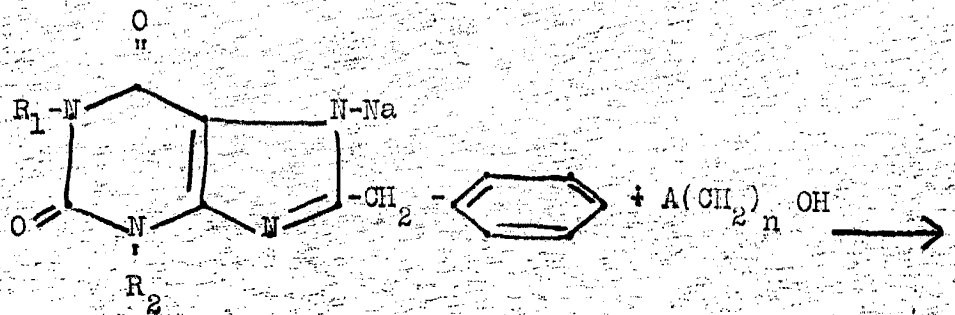
Es ventajoso utilizar un exceso del dihalogenuro de
15 alcano, en relación con la cantidad necesaria estequiométri-
camente.

De acuerdo con la invención, puede prepararse el 7-ha-



787

loalcoholo-8-bencilteofilina, de acuerdo con esta invención, por un procedimiento en dos etapas, que puede representarse como sigue:



En las fórmulas, R representa un halógeno, como cloro o bromo, y X representa un radical halogenuro de alcoholo.

En este procedimiento, se hace reaccionar la sal sódica de la 8-bencilteofilina, con un halogenuro de alcoholo. A continuación, se hace reaccionar la 7-hidroxi-alcoholo-8-bencilteofilina obtenida, con, por ejemplo, cloruro de tio- nilo o tribromuro de fósforo, para obtener una 7-haloalcoholo



6787

lo-8-bencilteofilina.

La invención se ilustra seguidamente, por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO I

5

Preparación de 7-(beta-cloroetil)-8-bencilteofilina

(Fórmula II)

Se calienta, durante 72 horas a reflujo y con agitación, una mezcla de 16,2 g de 8-bencilteofilina, 2,4 g. de hidróxido sódico, 150 cc. de agua, 150 cc. de isopropanol y 30 cc. de 1,2-dicloroetano. Se separan a continuación, todos los disolventes a vacío, se alcaliniza la solución acuosa, y se filtra el precipitado obtenido.

Se obtienen 17 g de 7-(beta-cloroetil)-8-bencilteofilina, de P.F. 114 a 114,5°C, después de una recristalización en metanol, o a 124°C.

Seguidamente, se acidula el filtrado, y se obtiene, de esta manera alrededor de un 15% de 8-bencilteofilina sin reaccionar.

20

EJEMPLO II

Preparación de 7-(beta-bromoetil)-8-bencilteofilina

(Fórmula III)

Se calienta a reflujo, con agitación, y durante 72 horas, una mezcla de 40,5 g. de 8-bencilteofilina, 40 g. de hidróxido sódico, 400 cc. de agua, 400 cc. de isopropanol y 100 cc. de 1,2-dibromoetano. A continuación, se separan a vacío todos los disolventes, se alcaliniza la solución acuosa, y se filtra el precipitado resultante.

Se obtienen 50 g. de 7-(beta-bromoetil)-8-bencilteofilina.

30

36787



filina, que funde a 135-136°C, después de recristalización en acetona.

EJEMPLO III

5 Preparación de 7-(beta-cloroetil)-8-bencilteofilina
(Fórmula II)

Se prepara, primeramente, la sal sódica anhidra de la 8-bencilteofilina, a partir de 8,5 g. de 8-bencilteofilina y 15,6 cc. de NaOH 2N, evaporándose la mezcla a
10 presión reducida.

La sal de sodio, se mezcla a continuación, con 6,5 cc. de betacloro-etanol en 200 cc. de etanol absoluto, y la mezcla se calienta a reflujo, y con agitación, durante 18 horas. Se evapora el disolvente, y se extrae el residuo con
15 benceno hirviente. Se obtiene, después de filtración y concentración, 5,2 g. de 7-(beta-hidroxietil)-8-bencilteofilina (P.F. 149-150°C.).

Se ponen a reflujo 3,20 g. de 7-(beta-hidroxietil)-8-bencilteofilina, 215 cc. de cloruro de tionilo y 35 cc. de
20 benceno anhidro. Una vez finalizada la reacción, se evapora el benceno y se recristaliza el residuo en etanol.

La 7-(beta-cloroetil)-8-bencilteofilina obtenida funde a 114°C.

EJEMPLO IV

25 Preparación de 7-(gamma-bromopropil)-8-bencilteofilina
(Fórmula IV)

Se calienta a reflujo, durante 4 horas, una mezcla de 2,7 g. de 8-bencilteofilina, 5 cc. de isopropanol, 5 cc. de
30 NaOH 2N y 16,16 g. de 1,3-dibromopropano.

206787



Después de evaporar los disolventes a vacío, se extrae el residuo con cloroformo. Se extrae con sosa la solución clorofórmica, con el fin de separar los compuestos de partida sin reaccionar; a continuación se lava con agua, se seca y se evapora a vacío.

El residuo se extrae con etanol en ebullición, y se filtra la papilla obtenida, para separar un producto secundario (el dinero; P.F. 240-241°C.). La solución alcohólica se evapora a sequedad, y el residuo se recristaliza en ciclohexano, que contiene una pequeña cantidad de benceno.

Se obtiene la 7-(gamma-bromopropil)-8-bencilteofilina, con un rendimiento del 65%, y de P.F. 106-107°C.

EJEMPLO V

15 Preparación de 7-(gamma-cloropropil)-8-bencilteofilina (Fórmula V)

Se pone a reflujo, durante 22 horas, una mezcla de 5,4 g. de 8-bencilteofilina, 10 cc. de NaOH 2N, 20 cc. de isopropanol y 18 g. de 1,3-dicloropropano. A continuación se trata la mezcla de reacción como se describe en el ejemplo 4.

Después de una recristalización en etanol, el compuesto deseado funde a 125-126°C. Rendimiento; 60%.

EJEMPLO VI

25 Preparación de 7-(gamma-cloropropil)-8-bencilteofilina (Fórmula V)

Se pone a reflujo, durante 3 horas, una mezcla de 216 g. de 8-bencilteofilina, 400 cc. de NaOH 2N, 800 cc. de isopropanol y 750 gr. de 1-bromo-3-cloropropano.

266787



A continuación, se trata la reacción como se describe en el ejemplo 4. Se obtienen 210 g. de 7-(gamma-cloropropil)-8-bencilteofilina, que funde a 124-125°C.

EJEMPLO VII

5

Preparación de 7-(delta-clorobutil)-8-bencilteofilina

(Fórmula VI)

Se pone a reflujo, durante 22 horas, una mezcla de 5,4 g. de 8-bencilteofilina, 10 cc. de NaOH 2N, 20 cc. de isopropanol y 20,3 g de 1,4-diclorobutano.

10

El producto deseado se obtiene tratando la mezcla de reacción como se describe en el ejemplo 4. P.F. 117-118°C. (en etanol).

EJEMPLO VIII

15

Preparación de 7-(delta-bromobutil)-8-bencilteofilina

(Fórmula VII)

Una mezcla de 2,7 g. de 8-bencilteofilina, 5 cc. de NaOH 2N, 5 cc. de isopropanol y 17,5 g. de 1,4-dibromobutano, se pone a reflujo, durante 15 horas, hasta que el pH se vuelve ácido. La mezcla de reacción se trata como se describe en el ejemplo 4. Después de una recristalización en ciclohexano, se obtiene la 7-(delta-bromobutil)-8-bencilteofilina, que funde a 125-126°C, con un rendimiento substancialmente cuantitativo.

20

25

EJEMPLO IX

Preparación de 7-(beta-metil-gamma-cloropropil)-8-bencilteofilina

30

(Fórmula VIII)

266787



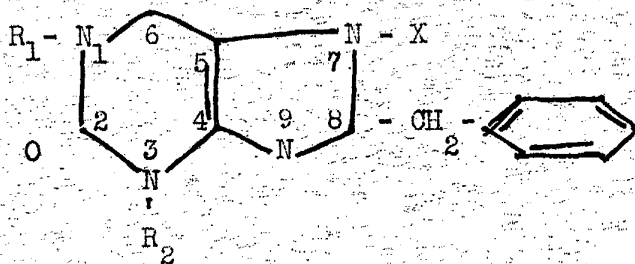
Se calienta a reflujo, durante 19 horas, una mezcla de 5,4 g. de 8-bencilteofilina, 10 cc. de NaOH 2N, 20 cc. de isopropanol y 27,5 g. de beta-metil-alfa-gamma-clorobromopropano. Después de un tratamiento como se describe en el ejemplo 4, se obtiene un 40% de 8-bencil-teofilina sin reaccionar, y alrededor de un 50% de 7-(beta-metil-gamma-cloropropil)-8-bencilteofilina, la cual funde a 131-132°C, después de una recristalización en metanol.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 22 de Abril de 1960, bajo el número 14251/60 provisional, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

12.- Un procedimiento para preparar un derivado de 8-bencil-xantina sustituido en la posición 7 por un radical de halógeno alcohilo con una cadena recta o ramificada y de la fórmula



266787



donde R_1 y R_2 que pueden ser iguales o diferentes representan radicales alcoholo, por ejemplo, radicales metilo, y X representa un radical de halógeno alcoholo de cadena recta o ramificada; con 4 átomos de carbono como máximo, en el cual un dihaluro de un alceno que comprende a lo sumo 4 átomos de carbono, es hecho reaccionar con una sal de metal alcalino de una 8-bencil-dialcoholil xantina.

22.- Un procedimiento para preparar un derivado de 8-bencil-xantina de acuerdo con el punto 12, en el cual una sal de metal alcalino de 8-bencil xantina se hace reaccionar con un haloalcanol que contiene a lo sumo 4 átomos de carbono y la 7-hidroxilalcoholil-8-bencil xantina se hace reaccionar con un agente halogenante, de manera que se obtenga una 7-haloalcoholil-8-bencil xantina.

32.- Un procedimiento según el punto 22, en el cual el agente halogenante es cloruro de tionilo.

42.- Un procedimiento según el punto 22, en el cual el agente halogenante es tribromuro de fósforo.

52.- Un procedimiento de preparar un derivado de 8-bencil xantina.

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

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

Madrid, - 2 OCT 1961

P.A.
Atorres de [illegible]
[illegible]