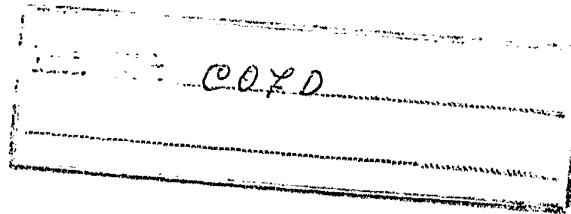


439141

P.-60.806

24 JUL. 1975

US SN 485.869
und 485.870



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE HIDROXIAL
QUILXANTINAS".

2.7.75

- 1 -

Se conocen medicamentos conteniendo, como sustancias activas, derivados de dimetilxantina que tienen en la posición 1 o 7 un radical (ω -1)-hidroxialquilo. Los mismos son obtenibles por reducci3n de los correspondientes ceto-compuestos cuya producci3n, entre otro, procede por v3a de cetonas halogenadas y que son reducidos p.ej. mediante hidruros met3licos. Las cetonas halogenadas y los hidruros son en parte poco estables, lo que tiene un efecto desventajoso, particularmente en el caso de prepararse las mezclas de reacci3n en cantidades mayores.

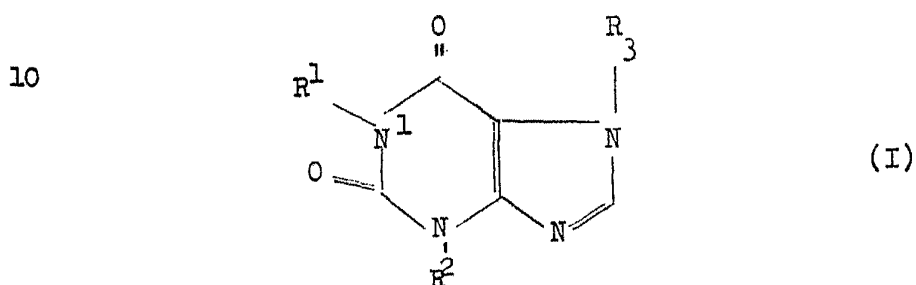
Adem3s, de la Patente de la rep3blica Federal Alemana No. 1.067.025, es conocido un procedimiento para la producci3n de 1-(β -hidroxipropil)-3,7-dimetilxantina (= 1-(β -hidroxipropil)-teobromina), en el cual con el empleo de catalizadores de adici3n de agua, tales como 3cido sulf3rico concentrado, agua es adicionada a 1-alil-3,7-dimetilxantina. De acuerdo con esa patente, la reacci3n conocida, sin embargo, es especifica para 1-alil-teobromina, puesto que ya la 7-alil-teofilina no es susceptible de esa reacci3n.

Ahora se ha mostrado que pueden subsanarse estas dificultades, si las correspondientes (ω -1)-alquenilxantinas se hacen reaccionar independiente-

mente de la posición del grupo alquénilo por adición de agua en presencia de ácido sulfúrico diluido a formar las deseadas ($\omega - 1$)-hidroxialquilxantinas.

5 Esta reacción es posible con rendimiento casi cuantitativo.

Constituye el objeto de la invención un procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general



15 en la cual uno de los radicales R^1 , R^2 y R^3 es un radical ($\omega - 1$)-hidroxialquilo con 4 a 8 átomos de carbono que no tiene una ramificación en la posición ($\omega - 1$), y los otros dos radicales son radicales alquilo lineales o ramificados con 1 a 12 átomos de carbono, pero R^1 y/o R^3 pueden ser también hidrógeno. El procedimiento se caracteriza porque a las correspondientes ($\omega - 1$)-alquenilxantinas, en presencia de un ácido diluido como catalizador de adición de agua, se adiciona agua según la regla de Markownikoff. Ventajosamente, el radical hidroxialquilo está en la posición

20

25

ción 1 o 7 y no está ramificado. Ahora se ha encontrado que, con el modo operativo según la invención, el grupo hidroxilo se adiciona siempre según la regla de Markownikoff al átomo de carbono más pobre en hidrógeno, vale decir, en la posición ($\omega - 1$). Esto es sorprendente por cuanto que la regla de Markownikoff, justamente en el caso de compuestos con ligaduras dobles en la posición final, vale tan solo condicionalmente.

10 Los compuestos ($\omega - 1$)-hidroxialquílicos pueden ser producidos también a partir de los correspondientes compuestos ($\omega -$)-alquenílicos, de tal manera que a correspondientes compuestos ($\omega - 1$)-alquénílicos primeramente bajo condiciones en sí conocidas se adiciona un ácido halogenhídrico y entonces se saponifica el compuesto ($\omega - 1$)-halogenoalquílico formado en forma conocida a formar compuestos ($\omega - 1$)-hidroxialquílicos.

20 Compuestos apropiados de partida para la producción según el invento de las ($\omega - 1$)-hidroxialquixantinas son, p.ej.: 1-(3-butenil)-, 1-(4-pentenil)-, 1-(5-hexenil)- y 1-(2-metil-3-butenil)-3,7-dimetilxantinas, las 1-(5-hexenil)-3-metil-7-alquixantinas, tales como 1-(5-hexenil)-3-metil-7-etil-, 25 7-propil-, -7-butil-, 7-isobutil- y 7-decilxantinas;

además, 1,3-dimetil-7-(2-metil-3-butenil)-, -7-(4-pentenil)-, -7-(3-butenil-), -7-(5-hexenil)- y -7-(6-heptenil)-xantinas, así como la 3-metil-7-(5-hexenil)-xantina y sus derivados con grupos propilo, isobutilo, pentilo o hexilo situados en la posición 1.

De acuerdo con la presente invención tanto hidroxialquilmetilxantinas, como también sus homólogos, en los cuales por lo menos un radical metilo está reemplazado por un radical alquilo con 2 a 12 átomos de carbono. Estos últimos compuestos pueden ser, por ejemplo, de tal naturaleza que por lo menos uno de los radicales R^1 , R^2 o R^3 tiene a lo menos 5 átomos de carbono.

La adición de agua según el invento es realizada en soluciones o suspensiones acuosas en presencia de ácidos, p.ej. ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, ácidos halogenhídricos, ácido nítrico, ácido fosfórico, o ácidos sulfónicos, tales como ácido trifluormetilsulfónico, o en intercambiadores de iones conteniendo grupos ácido sulfónicos y presentes en forma de hidrógeno, no debiendo la cantidad de ácido exceder de una concentración correspondiente a un ácido 2-normal y ser convenientemente más de 0,5-normal y preferiblemente 1 a 2-normal. En el caso

dado, es ventajoso el empleo de un disolvente orgánico inerte para ácidos diluidos, tal como 1,4-dioxano, benceno o tolueno, siendo la proporción de volumen del disolvente convenientemente igual a o inferior a la cantidad de agua.

La adición de agua procede generalmente a temperaturas de 40 a 150°C, preferiblemente de 60 a 120°C. El desarrollo de la reacción, así como el momento de la reacción completa pueden ser vigilados muy fácilmente con métodos de cromatografía de capa delgada. Los productos de reacción que están en la fase acuosa, pueden ser aislados, p.ej. por extracción con hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno o cloroformo. Si existe una segunda fase - orgánica - porciones eventualmente posteriores del producto del procedimiento pueden ser aislados por evaporación del disolvente, p.ej. bajo presión reducida.

Las hidroxialquilxantinas obtenidas según el invento, son conocidas y tiene una aplicación terapéutica múltiple. Así, p.ej. la 1-(5-hidroxihexil)-3,7-dimetil-xantina se distingue por una estimulación de la hiperemia.

Ejemplos

1) 1-(5-hidroxihexil)-3,7-dimetil-xantina

a) 1-(5-hexenil)-3,7-dimetil-xantina

10,3 g de 1-bromo-hexeno-(5) se hacen reaccionar en 120°C bajo agitación con 20,2 g de teobromina sódica en 200 ml de dimetilformamida, hasta que en el cromatograma de capa delgada pueda observarse la terminación de la reacción al cabo de unas 6 a 8 horas, despues de la cual se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 100 ml de cloruro de metileno, se lo separa del bromuro de sodio insoluble y, para remover pequeñas cantidades de substancias acompañantes de color obscuro, se lo purifica sobre una columna de óxido de aluminio neutro. El mismo se cristaliza en n-hexano en agujas incoloras reunidas en drusas del punto de fusión de 76-77°C. Rendimiento: 24,1 g (92% de la teoría). Después de la cromatografía de capa delgada sobre placas acabadas de gel de sílice de la casa Merck 60 F₂₅₄ con benceno/acetona (proporción en volumen 6 : 4) como eluyente, el producto tiene un valor R_F de 0,47, y con nitrometano/benceno/piridina (proporción en volumen 20:10:3) como eluyente un valor R_F de 0,60. Como indicador servía la luz ultra-violeta, en cuyo caso del eluyente tenía que eliminarse, sin embargo, la piridina, debido a sus propiedades extinguidoras de fluorescencia, a 50°C bajo presión reducida.

b) 1-(5-hidroxihexil)-3,7-dimetil-xantina

2,6 g de la 1-(5-hexenil)-3,7-dimetil-xantina descripta bajo a) son calentados con 25 ml de ácido sulfúrico 1-normal durante unas 25 horas a la temperatura de ebullición. Entonces una prueba tomada de la solución clara es examinada, por cromatografía de capa delgada como precedentemente descripta, en cuanto al grado de la adición de agua, mostrando el producto deseado del procedimiento la extinción de la fluorescencia dentro de margen de R_f 0,30 a 0,37 (nitrometano/benceno/piridina). Terminada la reacción, el producto es neutralizado y extraído con cloruro de metileno. De las soluciones de extracto se obtiene el producto del procedimiento en forma de cristales incoloros que, recristalizados en metanol, muestran un punto de fusión de 126°C. Rendimiento: 2,6 g (93% de la teoría).

2 a 19) Según el modo operativo del Ejemplo 1 se obtienen los siguientes hidroxialquil-xantinas y se los identifican en la misma forma que en el Ejemplo 1:

	<u>Tabla 1</u>	<u>punto de fusión °C</u>
	2) 1-(5-hidroxihexil)-3-metil-7-propil-xantina	76-77
	3) 1-propil-3-metil-7-(5-hidroxihexil)-xantina	53
5	4) 1-pentil-3-metil-7-(5-hidroxihexil)-xantina	65-67
	5) 1-(3-hidroxi-butil)-3,7-dimetil-xantina	130
	6) 1-(4-hidroxi-pentil)-3,7-dimetil-xantina	100
10	7) 1-(5-hidroxihexil)-3-metil-7-etil-xantina	87
	8) 1-(5-hidroxihexil)-3-metil-7-butil-xantina	56-57
	9) 1-(5-hidroxihexil)-3-metil-7-isobutil-xantina	54-55
15	10) 1-(5-hidroxihexil)-3-metil-7-decil-xantina	37-38
	11) 1-isobutil-3-metil-7-(5-hidroxihexil)-xantina	62-63
	12) 1-hexil-3-metil-7-(5-hidroxihexil)-xantina	68-69
	13) 1-(2-metil-3-hidroxi-butil)-3,7-dimetil-xantina	siruposo
20	14) 1,3-dimetil-7-(2-metil-3-hidroxi-butil)-xantina	"
	15) 1,3-dimetil-7-(3-hidroxi-butil)-xantina	124
	16) 1,3-dimetil-7-(4-hidroxi-pentil)-xantina	84
	17) 1,3-dimetil-7-(5-hidroxihexil)-xantina	93-94
25	18) 1,3-dimetil-7-(6-hidroxiheptil)-xantina	109

La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en Estados Unidos de América, el 5 de Julio de 1.974, bajo el número 485.869, y el 5 de Julio de 1.974, bajo el número 485.870, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

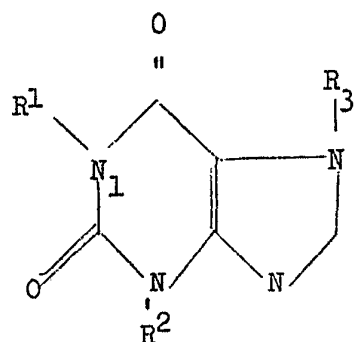
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.-Procedimiento para la producción de hidroxialquilxantinas de la fórmula general:

25

2.7.75



(I)

5

en la cual uno de los radicales R^1 , R^2 y R^3 es un radical ($\omega - 1$)-hidroxialquilo con 4 a 8 átomos de carbono que no tiene una ramificación en la posición ($\omega - 1$), y los otros dos radicales son radicales alquilo con 1 a 12 átomos de carbono, pero R^1 y/o R^3 pueden ser también hidrógeno, caracterizado porque a correspondientes ($\omega - 1$)-alquenil-xantinas, en presencia de un ácido diluido como catalizador de adición de agua, se adiciona agua según la regla de Markownikoff, o a correspondientes compuestos ($\omega - 1$)-alquenílicos se adiciona primeramente bajo condiciones en si conocidas un ácido halogenhídrico y se saponifica el compuesto ($\omega - 1$)-halógenoalquílico formado en forma conocida a formar compuestos ($\omega - 1$)-hidroxialquílicos.

10

15

20

2^a.- Procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general (I), en la cual uno de los radicales R^1 , R^2 y R^3 es un radical ($\omega - 1$)-hidroxialquilo con 4 a 8 átomos de carbono que no tiene una ramificación, en la posición ($\omega - 1$) y los

25

otros dos radicales son radicales alquilo con 1 a 12 átomos de carbono, pero R^1 y/o R^3 pueden ser también hidrógeno, caracterizado porque a correspondientes (ω -1)-alquenil-xantinas, en presencia de un ácido diluido como catalizador de adición de agua, se adiciona agua según la regla de Markownikoff.

3ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado porque, como catalizador de adición de agua, se emplean ácidos minerales, ácidos sulfónicos o intercambiadores de iones conteniendo grupos ácidos sulfónicos y presentes en la forma de hidrógeno, pero preferiblemente ácido sulfúrico.

4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª o 3ª, caracterizado porque la cantidad empleada de ácido no excede de una concentración correspondiente a un ácido 2-normal, convenientemente es más de 0,5 normal y preferiblemente 1 a 2-normal.

5ª.- Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 2ª a 4ª. caracterizado porque la adición de agua es efectuada a temperatura de 40 a 150°C, preferiblemente de 60 a 120°C.

6ª.- Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 2ª a 5ª, caracterizado por producirse 1-(5-hidroxihexil)-3,7-, respectiva-

mente 7-(5-hidroxihexil)1,3-dimetilxantina por adición de agua a 1-(5-hexenil)-3,7-, respectivamente 7-(5-hexenil)-1,3-dimetilxantina.

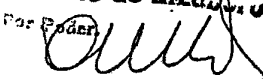
5 7^a.- Procedimiento para la producción de hidroxialquilxantinas.

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

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

10

Madrid, -4 JUL. 1975
P.A.

Alberto de Euzkadi
Por Poder


15

2.7.75

DBF.