

406933



Cl. C 07 D

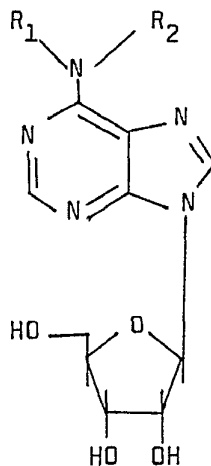
406933

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM G.m.b.H., de naciona
lidad alemana, domiciliada en Mannheim-
Waldhof (ALEMANIA); por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE ADENOSINA DISUSTITUIDOS EN N (6)".

-----ooo000ooo-----

El presente invento concierne a la preparación de nue-
vos derivados de adenosina disustituídos en N(6) de la fórmula
general I

5



(I)

10

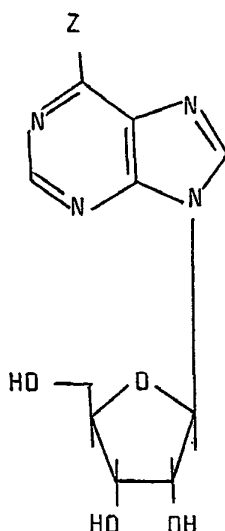
en la cual



R₁ significa un grupo alcohol de cadena recta o ramificada
R₂ significa un grupo alcohol de cadena recta o ramificada con
al menos 4 átomos de carbono, un grupo cicloalcohol, cicloalcohol-alcohol, o bicicloalcohol, que eventualmente
5 pueden estar sustituidos por radicales alcohol, así como sus
sales farmacológicamente compatibles.

Se ha encontrado con sorpresa que los compuestos de
la fórmula I no poseen el efecto sobre el corazón y sobre la circulación que es usual en el caso de derivados de adenosina, sino
10 que manifiestan un efecto antilipolítico, antihiperlipidémico y antihipercolesterinémico. Los nuevos compuestos producen una
fuerte disminución de la concentración de los ácidos grasos libres, de los triglicéridos y de la colesteroína en el suero. Además se observa una ligera disminución de los índices de concentración
15 de azúcar en la sangre.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los compuestos I está caracterizado porque se hacen reaccionar purinribósidos de la fórmula general II



(II),

406933



en la que Z significa un átomo de halógeno o un grupo mercapto reactivo, con aminas de la fórmula general III



5 en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados, siendo bloqueados en caso deseado los grupos hidroxilo del radical ri bosa de modo intermedio mediante grupos fácilmente separables y siendo eventualmente transformados los compuestos I obtenidos a continuación, con ácidos, en las correspondientes sales.

10 Para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento se hacen reaccionar los purinribósidos II con las ami nas III en un disolvente inerte (por ejemplo n-propanol, iso-propanol, butanol, tetrahidrofurano o dioxano), preferiblemente en presencia de una amina terciaria (por ejemplo trietilamina)

15 a la temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada.

Los purinribósidos II utilizados como productos de partida, en los cuales Z significa un átomo de halógeno, están descritos por ejemplo en Coll. Czech. Chem. Comm. 30, 1880 (1965); compuestos II, en los cuales Z significa un grupo mercapto, son conocidos de Chem. Pharm. Bull. 12, 951 (1964).

20

En el caso en que se quiera bloquear de modo intermedio los grupos hidroxilo del radical ribosa se utilizan los grupos protectores usuales en la química de los azúcares. Para ello entran en consideración grupos acilo (preferiblemente radicales acetilo o benzoilo), o se utilizan cetales, por ejemplo los compuestos 2', 3'-isopropilidénicos, que pueden ser transfor

25

406933



mados con facilidad, con ácidos , en los compuestos 2',3'-dihidroxílicos libres, después de haber tenido lugar la condensación; los radicales acilo utilizados como grupos protectores pueden ser separados, por el contrario, en medio alcalino.

5 Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento, pueden utilizarse en calidad de medicamentos entrando en consideración todas las formas usuales de administración por vía oral y parenteral, por ejemplo, tabletas, cápsulas, grageas, jarabes, soluciones, suspensiones, gotas, supositorios, etc. Para este fin de mezcla la sustancia activa con
10 excipientes sólidos o líquidos y se les lleva a continuación a la forma deseada. Ejemplos de excipientes sólidos son lactosa, mannita, almidón, talco, metilcelulosa, ácido silícico, fosfato de calcio, estearato de magnesio y agar-agar, gelatina, a las
15 cuales en caso deseado se añaden colorantes y sustancias saporíferas. Los excipientes líquidos para soluciones de inyección deben ser estériles y son cargados preferiblemente en ampollas.

Las sales farmacológicamente compatibles se obtienen de manera usual por neutralización de la base libre I con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos; por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido málico, ácido salicílico, ácido malónico o ácido succínico.

25 En los siguientes Ejemplos se explica con más detalle el procedimiento de acuerdo con el invento.

406933



EJEMPLO 1

N(6)-metil-N(6)-ciclohexil-adenosina.

12,5 g de triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-puri
na, 5 g de N-metilciclohexilamina y 4,5 ml de trietilamina son
5 calentados a reflujo durante 2 horas en 100 ml de isopropanol.
Luego la solución es concentrada por evaporación en vacío, el re
siduo es disuelto en 100 ml de metanol saturado con amoníaco y
es mantenido durante la noche a la temperatura ambiente. Después
de añadirse 150 ml de agua y de reposar durante varias horas se
10 separa el compuesto bruto en forma de papilla cristalina fina,
ligeramente coloreada. Se disuelve a la misma en caliente en eta
nol, se trata con carbón la solución alcohólica y se obtienen
entonces, después del enfriamiento, 6,9 g (63% de la teoría) de
N(6)-metil-N-(6)-ciclohexil-adenosina de punto de fusión 143-
15 145°C.

EJEMPLO 2

N(6)-metil-N(6)-ciclooctil-adenosina.

8,2 g de triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-puri
na, 3,1 g de N-metilciclooctilamina y 4,2 ml de trietilamina son
20 calentados a reflujo durante 5 horas en 100 ml de isopropanol.
La solución es concentrada por evaporación en vacío, el residuo
es disuelto en benceno y lavado 3 veces con agua. La fase en ben
ceno es secada y concentrada. El residuo siruposo es recogido en
metanol y la solución, después de añadirse 2 ml de metilato de
25 sodio 1N, es calentada a ebullición durante 10 minutos. Dado que

406933 <<



después del enfriamiento de la solución no cristaliza nada, se concentra nuevamente por evaporación, se disuelve el residuo en acetato de etilo y la fase en acetato de etilo se extrae a continuación con ácido clorhídrico 1N. El extracto en ácido clorhídrico es alcalinizado con amoníaco y es extraído tres veces por agitación con éter/acetato de etilo. La fase orgánica es secada y concentrada por evaporación. El jarabe remanente es recogido en un poco de acetato de etilo y la sustancia es precipitada por incorporación gota a gota en ligroína. Después de filtrar con succión y secar se obtienen 4,5 g (\sim 57% de la teoría) de N(6)-metil-N(6)-ciclooctil-adenosina amorfa, cromatográficamente pura. Sintetización a alrededor de 73°C.

EJEMPLO 3

N(6)-metil-N(6)-ciclopentilmetil-adenosina.

8,2 g de triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina, 3,8 g de N-metil-ciclopentilmetilamina y 5,2 ml de trietilamina son calentados a ebullición durante 1 hora. La solución es concentrada por evaporación en vacío. el residuo siruposo es recogido en cloroformo y la fase en cloroformo es lavada tres veces con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio se separa por destilación el cloroformo y el jarabe remanente se disuelve en metanol. La solución, después de añadir 5 ml de metilato de sodio 1N es calentada a reflujo durante algunos minutos. El precipitado que se separa al enfriar es recristalizado en metanol con adición de carbón activo. Finalmente se obtienen 3,8 g (\sim 53% de la teoría) de N(6)-metil-N(6)-ciclopentilmetil-adenosina de punto de

406933



fusión 115-116°C.

De manera análoga, a partir de

- a) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-metil-ciclo
pentilamina se obtiene
5 N(6)-metil-N(6)-ciclo-pentil-adenosina de punto de fusión 141-
143°C (58% de la teoría)
- b) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-metil-trans-
4-metil-ciclohexilamina se obtiene
10 N(6)-metil-N(6)-(trans-4-metilciclohexil)-adenosina
de punto de fusión 167-168°C (47% de la teoría).
- c) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-etil-ciclohe
xilamina se obtiene
N(6)-etil-N(6)-ciclohexil-adenosina
de punto de fusión 167-169°C (66% de la teoría).
- 15 d) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-n-propil-
ciclohexilamina se obtiene
N(6)-n-propil-N(6)-ciclohexil-adenosina
de punto de fusión 159-160°C (54% de la teoría).
- 20 e) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-metil-bici
clo/2.2.1 heptil-2-amina se obtiene
N(6)-metil-N(6)-(biciclo/2.2.1 heptil-2)-adenosina
de punto de fusión 204-206°C (51% de la teoría).
- f) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-isobutil-
ciclohexilamina amorfa se obtiene
25 N(6)-isobutil-N(6)-ciclohexil-adenosina
(45% de la teoría).
- g) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-isobutil-ci

406933



clopentilamina amorfa se obtiene

N(6)-isobutil-N(6)-ciclopentil-adenosina

(24% de la teoría).

h) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-metilciclo
5 heptilamina se obtiene

N(6)-metil-N(6)-cicloheptil-adenosina

de punto de fusión 120-122°C (42% de la teoría).

i) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-n-propil-
cicloheptilamina se obtiene

10 N(6)-n-propil-N(6)-cicloheptil-adenosina

de punto de fusión 166-167°C (29% de la teoría).

j) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-isobutil-
cicloheptilamina amorfa se obtiene

N(6)-isobutil-N(6)-cicloheptil-adenosina

15 que sinteriza a partir de alrededor de 70°C (57% de la teoría).

k) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-isobutil-ci-
clooctilamina amorfa se obtiene

N(6)-isobutil-N(6)-ciclooctil-adenosina

20 que sinteriza a partir de aproximadamente 60°C (18% de la teo-
ría).

l) triacetil-6-cloro-9-(β -ribofuranosil)-purina y N-metil-isobu-
tilamina se obtiene

N(6)-metil-N(6)-isobutil-adenosina de punto de fusión 129-
131°C (73% de la teoría).

25 m) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y clorhidrato
de N-metil-neopentilamina se obtiene

N(6)-metil-N(6)-neopentil-adenosina de punto de fusión 109-
111°C (48% de la teoría).

406933



- n) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y clorhidrato de N-metil-n-hexilamina se obtiene N(6)-metil-N(6)-n-hexil-adenosina de punto de fusión 131-133°C (25% de la teoría)
- 5 o) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y L-1-ciclohexil-2-metilaminopropano se obtiene N(6)-metil-(6)-(L-1-ciclohexil-propil-2)-adenosina de punto de fusión 140-141°C (38% de la teoría).
- p) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-metil-ciclohexilmetilamina se obtiene N(6)-metil-N(6)-ciclohexilmetil-adenosina de punto de fusión 132-133°C (31% de la teoría)
- 10 q) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-metil-ciclopropilamina se obtiene N(6)-metil-N(6)-ciclopropil-adenosina de punto de fusión 179-181°C (57% de la teoría).
- 15 r) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-metil-ciclopropilmetilamina se obtiene N(6)-metil-N(6)-ciclopropilmetil-adenosina de punto de fusión 182-183°C (48% de la teoría).
- 20 s) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-metil-2-metil-ciclohexilamina se obtiene N(6)-metil-N(6)-(2-metil-ciclohexil)-adenosina de punto de fusión 148-150°C (54% de la teoría).
- 25 t) triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y diisobutylamina amorfa se obtiene



N(6)-diisobutil-adenosina que sinteriza a partir de aproximadamente 60°C (68% de la teoría).

u) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-metil-pentilamina se obtiene

5 N(6)-metil-N(6)-pentil-adenosina de punto de fusión 130-132°C (50% de la teoría).

v) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-metil-butilamina se obtiene

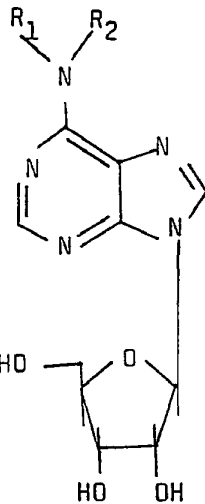
10 N(6)-metil-N(6)-butil-adenosina de punto de fusión 126-128°C (50% de la teoría).

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de adenosina disustituídos en N(6) de la fórmula general I

15



(I)

20

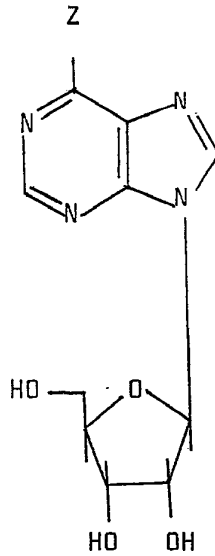


406933



en la cual R_1 significa un grupo alcohol de cadena recta o ramificada, R_2 significa un grupo alcohol de cadena recta o ramificada con al menos 4 átomos de carbono, un grupo cicloalcohol, cicloalcoholalcohol o bicicloalcohol, que eventualmente pueden estar sustituidos por radicales alcohol, caracterizado porque se hacen reaccionar purinribósidos de la fórmula general II

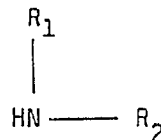
10



(II)

15

en la cual Z significa un átomo de halógeno o un grupo mercapto reactivo, con aminas de la fórmula general III



(III)

20

en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados, bloqueándose en caso deseado de modo intermedio los grupos hidroxilo del radical ribosa por medio de grupos fácilmente separables y transformándose los compuestos I obtenidos en caso deseado, a conti-



406933



nuación, con ácidos, en las correspondientes sales.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ADENOSINA DISUSTITUIDOS EN N(6)".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 SEP. 1972

Grandy