

Int. Cl.² C07D



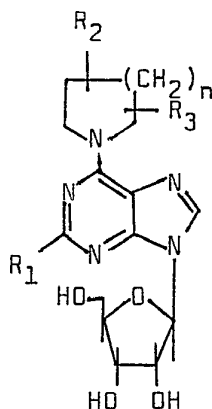
1 08500

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-
dad alemana, domiciliada en Mannheim-
Waldhof, (ALEMANIA); por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE NEBU-
LARINA SUSTITUIDOS POR HETEROCICLO".

-----ooo000ooo-----

El presente invento concierne a un procedimiento para
la preparación de nuevos derivados de nebularina sustituidos por
heterociclo de la fórmula general I

5



(I),

en la cual

10

R₁ significa hidrógeno, halógeno o un grupo amino;

409500
- 2 -



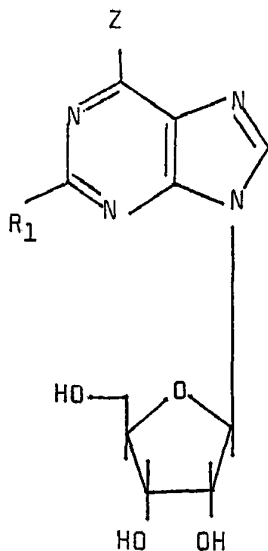
5 R_2 y R_3 significan hidrógeno o grupos alcohol inferior, alcoxi inferior, hidroxí o hidroxialcohol inferior; y n significa los números 2 ó 3, pudiendo n ser también 1 en el caso en que R_1 sea halógeno o un grupo amino, así como sus sales farmacológicamente compatibles.

10 Se ha encontrado ahora de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula I no tienen los efectos sobre el corazón y sobre la circulación usuales con los derivados de adenosina, sino que manifiestan un efecto antilipolítico, antihiperlipémico y antihipercolesterinémico. Los nuevos compuestos producen una intensa disminución de la concentración de los ácidos grasos libres, de los triglicéridos y de la colesteroína en el suero.

15 Es sabido que la 6-pirrolidino-nebularina tiene un cierto efecto citostático (véase *Arzneimittelforschung* 15 (1965, página 204). De acuerdo con las investigaciones de la firma solicitante, esta sustancia no posee ningún efecto sobre el metabolismo de grasas; por lo tanto resulta muy sorprendente para el técnico en la materia el hecho de que los compuestos de la fórmula I tengan una buena actividad de disminución de los lípidos. 20 En la publicación citada se dice que también ha sido preparado el correspondiente derivado piperidínico; no obstante, falta cualquier dato físico-químico o farmacológico acerca de ésta, de manera que esta sustancia ha de ser considerada como nueva.

25 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

408500

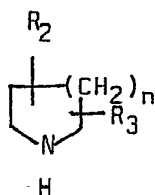


(II),

5

en la que R₁ tiene los significados arriba indicados y Z es un átomo de halógeno o un grupo mercapto reactivo, con aminas de la fórmula general III

10



(III),

15

en la que R₂, R₃ y n tienen los significados arriba indicados, bloqueándose en caso deseado los grupos hidroxilo del radical ribosa, de modo intermedio, mediante grupos fácilmente separables y transformándose eventualmente a continuación los compuestos I obtenidos por medio de ácidos, en las correspondientes sales.

20

Para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento se hacen reaccionar los purinribósidos II con las aminas III en un disolvente inerte (por ejemplo n-propanol, isopropanol,



498500

butanol, tetrahidrofurano o dioxano), preferiblemente en presencia de una amina terciaria (por ejemplo trietilamina) a la temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada.

5 Como compuestos de partida II se utilizan especialmente purinribósidos, en los cuales R_1 y Z significan átomos de cloro o de bromo, tal como se han descrito por ejemplo en J. Heterocyclic Chem. 1, página 213 (1964) o en J. Org. Chem. 31, página 3.262 (1966). Además, son muy apropiados compuestos II, en los cuales R_1 significa hidrógeno o un grupo amino y Z significa átomos de cloro o de bromo; dichos compuestos están descritos, por ejemplo, en Coll. Czech. Chem. Comm. 30, página 1.880 (1965) o en J. Org. Chem. 28, página 945 (1963).

15 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 después de haber tenido lugar la condensación pueden ser transformados con facilidad, por medio de ácidos, en los compuestos 2', 3'-dihidroxílicos libres; los radicales acilo utilizados como grupos protectores pueden por 20 el contrario ser separados en medio alcalino.

25 Como medicamentos de acuerdo con el invento entran en consideración todas las formas de administración por vía oral y parenteral usuales, por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas, jarabes, soluciones, suspensiones, gotas, supositorios, etc. Para este fin se mezcla la sustancia activa con excipientes sólidos o



408500

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 los que se añaden en caso deseado 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 modo usual por neutralización de la base libre 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.

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

EJEMPLO 1

6-piperidino-nebularina.

21,0 g de triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina, 5,1 g de piperidina y 10 ml de trietilamina son calentados a reflujo durante 3 horas en 200 ml de isopropanol. A continuación, la solución es concentrada por evaporación en vacío, el residuo es recogido en cloroformo y la fase en cloroformo es lavada con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio se separa por destilación el disolvente. El residuo siruposo se disuelve en 50 ml de metanol y después de añadirse 10 ml de metilato de sodio 1 N se pone en ebullición a reflujo durante 10 minutos. El precipi-

408500

- 6 -



tado que se separa después de enfriar es filtrado con succión y recristalizado en aproximadamente 100 ml de metanol. Se obtienen en total 13,3 g (\approx 79% de la teoría) de 6-piperidino-nebularina de punto de fusión 177-178°C.

5

EJEMPLO 2

6-(2-metilpiperidino)-nebularina.

10

8,2 g de triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina, 3,0 g de 2-metilpiperidina y 4,5 ml de trietilamina son calentados a reflujo durante 6 horas en 100 ml de isopropanol. Después de ello el disolvente es separado por destilación en vacío y el residuo es recogido en cloroformo. La solución en cloroformo es lavada con agua, secada y concentrada. El residuo es disuelto en 25 ml de metanol y la solución, después de adición de 2 ml de metilato de sodio 1 N, es calentada a reflujo durante 5 minutos. A continuación el metanol es separado por destilación y el residuo es mezclado con agua. Los cristales separados al regresar en la nevera son filtrados con succión y son recristalizados en una mezcla de 25 ml de metanol y 25 ml de acetato de etilo. Se obtienen 3,8 g (54% de la teoría) de 6-(2-metilpiperidino)-nebularina de punto de fusión 155-157°C.

15

20

EJEMPLO 3

6-(2,6-dimetilpiperidino)-nebularina.

Una mezcla de 2,86 g de 6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y 50 ml de 2,6-dimetilpiperidina es calentada a 100°C durante 3 horas. Luego se concentra por evaporación en vacío y el

25



408500

residuo se recoge con agua y acetato de etilo. La fase en acetato de etilo es secada y concentrada. El residuo es recristalizado en una mezcla de 25 ml de acetato de etilo y 10 ml de metanol con adición de carbón activo. Se obtienen en total 2,4 g (66% de la teoría) de 6-(2,6-dimetilpiperidino)-nebularina de punto de fusión 146-148°C.

EJEMPLO 4

2-amino-6-(3-metilpiperidino)-nebularina

4,3 g de triacetil-2-amino-6-cloro-9-(β -D-ribofurano-sil)-purina, 1,5 g de 3-metilpiperidina y 2,8 ml de trietilamina son calentados en 50 ml de benceno durante aproximadamente 6 horas sobre baño María. Después de esto la fase en benceno es lavada con agua y concentrada por evaporación. El residuo es recogido en metanol saturado con amoníaco y la solución es dejada en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentra de nuevo en vacío y el jarabe remanente es recristalizado dos veces en acetato de etilo. Finalmente se obtienen 0,8 g (22% de la teoría) de 2-amino-6-(3-metilpiperidino)-nebularina de punto de fusión 153-155°C. (sinterización a 148°C).

EJEMPLO 5

2-cloro-6-pirrolidino-nebularina.

4,5 g de triacetil-2,6-dicloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina, 1,1 g de pirrolidina y 2,8 ml de trietilamina son disueltos en 50 ml de benceno. Después de reposar durante aproximadamente una hora a la temperatura ambiente está terminada la reacción. Se somete a tratamiento del modo que se describe en el Ejem

408500



plo 4. Después de recristalización en butanol se obtienen 2,5 g (70% de la teoría) de 2-cloro-6-pirrolidino-nebularina de punto de fusión 229°C.

EJEMPLO 6

5 2-cloro-6-(2-metilpiperidino)-nebularina.

4,5 g de triacetil-2,6-dicloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina 1,5 g de 2-metilpiperidina y 2,8 ml de trietilamina son dejados en reposo a la temperatura ambiente durante la noche en 50 ml de cloroformo. La fase en cloroformo es lavada con ácido clorhídrico diluido y a continuación con agua, es secada y concentrada por evaporación. El residuo es mezclado con 30 ml de metanol saturado con amoníaco y la solución es mantenida a la temperatura ambiente durante la noche. El metanol es separado por destilación y el residuo es recogido con éter y con agua. La fase en éter es secada y concentrada. Dado que el residuo siruposo no cristaliza, es disuelto en acetato de etilo y el producto es precipitado incorporándolo gota a gota en ligroína. Finalmente se obtienen 2,4 g (64% de la teoría) de 2-cloro-6-(2-metilpiperidino)-nebularina pura según cromatografía, que sintetiza a partir de aproximadamente 75°C.

10

15

20

EJEMPLO 7

2-cloro-6-hexametilenimino-nebularina

4,5 g de triacetil-2,6-dicloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina, 1,5 g de hexametilénimina y 2,8 ml de trietilamina son mantenidos en reposo a la temperatura ambiente durante la noche

25

408500



5 en 50 ml de benceno. A continuación se efectúa el tratamiento y se purifica análogamente al Ejemplo 6. De este modo se obtienen 2.9 g (76% de la teoría) de 2-cloro-6-hexametilénimino-nebularina pura según cromatografía, que sinteriza a partir de aproximadamente 50°C.

De modo análogo, a partir de:

- a) triacetil-6-cloro-(β-D-ribofuranosil)-purina y 3-metil-piperidina se obtiene:
6-(3-metilpiperidino)-nebularina de punto de fusión 149-151°C (54% de la teoría);
- 10 b) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y 4-metilpiperidina se obtiene:
6-(4-metilpiperidino)-nebularina de punto de fusión 163-164°C (58% de la teoría);
- 15 c) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y 4-metoxipiperidina se obtiene:
6-(4-metoxipiperidino)-nebularina de punto de fusión 156-157°C (34% de la teoría);
- 20 d) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y 4-(2-hidroxietil)-piperidina se obtiene:
6-4-(2-hidroxietil)-piperidino 7-nebularina de punto de fusión 182-184°C (29% de la teoría);
- e) triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y hexametilénimina se obtiene:
25 6-hexametilénimino-nebularina de punto de fusión 178-179°C (50% de la teoría);
- f) triacetil-2-amino-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y piper-



408500

ridina se obtiene:

2-amino-6-piperidino-nebularina que sinteriza a partir de $\sim 110^{\circ}\text{C}$ (25% de la teoría);

g) triacetil-2-amino-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y 4-isopropoxipiperidina se obtiene:

2-amino-6-(4-isopropoxipiperidino)-nebularina de punto de fusión $123-125^{\circ}\text{C}$ (41% de la teoría);

h) triacetil-2-amino-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y pirrolidina se obtiene:

2-amino-6-pirrolidino-nebularina que sinteriza a partir de $\sim 80^{\circ}\text{C}$ (23% de la teoría);

i) triacetil-2-amino-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y hexametilénimina se obtienen:

2-amino-6-hexametilénimino-nebularina que sinteriza a partir de $\sim 70^{\circ}\text{C}$ (42% de la teoría);

j) triacetil-2,6-dicloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y piperidina se obtiene:

2-cloro-6-piperidino-nebularina que sinteriza a partir de $\sim 70^{\circ}\text{C}$ (25% de la teoría);

k) triacetil-2,6-dicloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y 3-metilpiperidina se obtiene:

2-cloro-6-(3-metilpiperidino)-nebularina que sinteriza a partir de $\sim 75^{\circ}\text{C}$ (86% de la teoría);

l) triacetil-2,6-dicloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y 4-metilpiperidina se obtiene:

2-cloro-6-(4-metilpiperidina)-nebularina que sinteriza a partir de $\sim 85^{\circ}\text{C}$ (73% de la teoría);



408500

m) triacetil-2,6-dicloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y 2,6-dimetil-piperidina se obtiene:

2-cloro-6-(2,6-dimetilpiperidino)-nebularina que sinteriza a partir de ~80°C (38% de la teoría);

5 n) 6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y 4-hidroxipiperidina se obtiene:

6-(4-hidroxipiperidino)-nebularina de punto de fusión 220-222°C (68% de la teoría);

10 o) triacetil-2,6-dicloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y 4-hidroxipiperidina se obtiene:

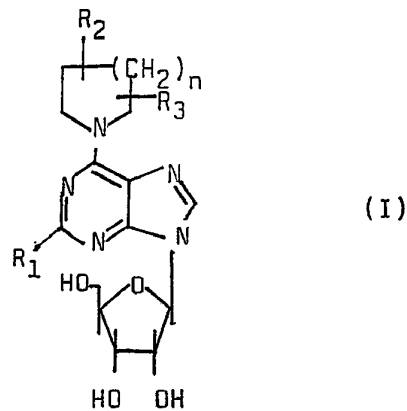
2-cloro-6-(4-hidroxipiperidino)-nebularina que sinteriza a partir de 70°C aproximadamente (73% de la teoría).

NOTA

15 Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de nebularina sustituidos por heterociclo de la fórmula general I

20



25

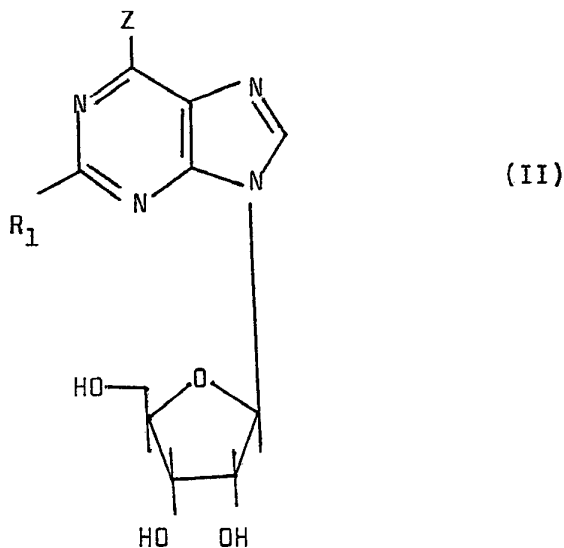
en la que R₁ significa hidrógeno, halógeno o un grupo amino, R₂



408500

y R_3 significan hidrógeno o grupos alcoholo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo inferior, y n significa los números 2 ó 3, pudiendo n ser también 1 en el caso en que R_1 sea halógeno o un grupo amino, así como de sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar purinribósidos de la fórmula general II

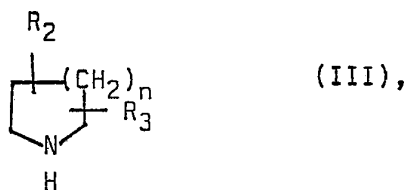
5



10

en la que R_1 tiene los significados arriba indicados y Z significa un átomo de halógeno o un grupo mercapto reactivo, con aminas de la fórmula general III

15



en la que R_2 , R_3 y n tienen los significados arriba indicados, bloqueándose en caso deseado los grupos hidroxilo del radical ribosa, de modo intermedio, mediante grupos fácilmente separa-



408500

bles, y transformándose eventualmente a continuación los compuestos I obtenidos por medio de ácidos, en las correspondientes sales.

5 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE NEBULARINA SUSTITUIDOS POR HETEROCICLO".

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

Madrid, 10 NOV. 1972

CARLOS FERNANDEZ DE BELAS
P.P.