

409140



P.- 52.746

Case F-1974 B

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

establecida en 27, Doishomachi 2-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japon.

por: "UN METODO PARA PRODUCIR UN DERIVADO DE ADENOSINA"

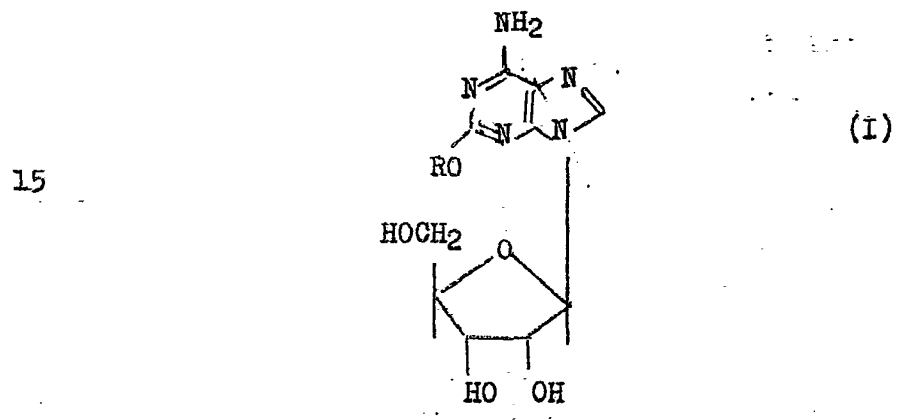
(Clase Internacional C07d)

23012 1972

El presente invento se refiere a nuevos y útiles derivados de adenosina, y a un método para producir estos compuestos.

Se ha sabido que la 2-metoxiadenosina tiene un efecto hipotensor así como también un efecto dilatador de la coronaria. Sin embargo, este compuesto no puede ser utilizado clínicamente debido a su baja potencia en dichas acciones y a su rápida descomposición en la sangre.

Los presentes inventores han logrado producir nuevos derivados de adenosina de la fórmula



20 en que R es un grupo alcohilo inferior de no menos de 2 átomos de carbono; un polimetileno sustituido en posición w de la fórmula $R'O(CH_2)_n-$ en donde R' es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior o fenilo, y n es un número entero de 2 a 6; o un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo alcohilo in

25

19.12.72

ferior, un grupo alcoxi inferior o un átomo de halógeno; y estudios adicionales acerca de estos compuestos (I) han revelado inesperadamente que exhiben excelentes efectos farmacológicos tales como intensos y prolongados efectos dilatadores de la coronaria e hipotensores.

Por lo tanto, el objeto principal del presente invento es crear los nuevos derivados de adenosina (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables, que tengan el intenso y duradero efecto dilatador de la coronaria así como un efecto hipotensor, y otro objeto es el de crear una composición farmacéutica que comprenda uno o más de estos compuestos. Otro objeto más es crear un método para la producción de los nuevos y útiles derivados de adenosina (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Refiriéndose a la fórmula (I), el grupo alcohilo inferior de no menos de 2 átomos de carbono puede ser de cadena recta o ramificada y saturado o insaturado, y puede ser ventajosamente de los que tienen hasta 6 átomos de carbono, que son ilustrados por etilo, n-propilo, isopropilo, alilo, n-butilo, isobutilo, crotilo, n-pentilo y n-hexilo.

El resto de polimetileno del polimetileno sustituido en posición w representado por la fórmula

23 DIC. 1972

$R'O(CH_2)_n-$ incluye etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno. R' en dicha fórmula es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o fenilo. El grupo alcoholo inferior para R' puede ser de

5 cadena recta o ramificada y ser saturado o insaturado, y puede ser ventajosamente de los que tienen hasta 7 átomos de carbono, que son ilustrados por metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, n-pentilo y n-hexilo. Como

ejemplos típicos del polimetileno sustituido en posición w pueden enumerarse β -hidroxietilo, β -metoxietilo, β -etoxietilo, β -isopropoxietilo, β -aliloxietilo, β -n-butoxietilo, β -n-heptiloxietilo, β -fenoxietilo, γ -hidroxipropilo, γ -etoxi-n-propilo, γ -n-butoxi-n-propilo, γ -fenoxi-n-propilo, δ -hidroxi-n-butilo, δ -metoxi-n-butilo, δ -n-butoxi-n-butilo, ϵ -hidroxi-n-pentilo, ϵ -metoxi-n-propilo, ϵ -n-propoxi-n-propilo, ζ -hidroxi-n-hexilo, ζ -metoxi-n-hexilo, ζ -etoxi-n-hexilo y similares.

10
15

El grupo fenilo para R en la fórmula (I) puede estar sustituido con un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoxi inferior o un halógeno. El grupo alcoholo inferior en calidad de sustituyente puede ser de cadena recta o ramificada y ser saturado o insaturado, y puede ser ventajosamente uno que tenga hasta 7 átomos de carbono, que es ilustrado por los arriba mencionados en re-

20
25



lación con el grupo alcoholo inferior para R'. El grupo alcoxi inferior puede ser ventajosamente uno que tenga hasta 7 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, aliloxi, n-butoxi y n-heptiloxi. El átomo de halógeno puede ser uno cualquiera de cloro, bromo, yodo y flúor. El grupo fenilo puede tener uno o más de estos sustituyentes en una posición o posiciones opcionales en el anillo de benceno. Representativos del grupo fenilo que tiene dichos sustituyentes o sustituyentes son meta-tolilo, para-etilfenilo, para-n-butilfenilo, para-metoxifenilo, para-n-propoxifenilo, orto-clorofenilo, orto-bromofenilo, orto-fluorofenilo, meta,meta'-diclorofenilo, para-etil-orto-clorofenilo y similares.

15 Los derivados de adenosina de la fórmula (I) pueden ser producidos, por ejemplo, haciendo reaccionar una 2-halogenoadenosina con un compuesto de la fórmula



20 en donde R es como se ha definido precedentemente, en presencia de una base.

La 2-halogenoadenosina es un compuesto de por sí conocido y puede ser preparado con facilidad, por ejemplo, mediante el método descrito en "Journal of Heterocyclic Chemistry", 1, páginas 213-214. La 2-cloro



adenosina o la 2-bromoadenosina pueden ser empleadas del modo más conveniente en calidad de la 2-halogenoadenosina.

En calidad de la base se puede emplear ventajosamente una base inorgánica tal como hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio e hidróxido de bario), o metales alcalinos propiamente dichos (por ejemplo sodio metálico y potasio metálico). Por lo tanto, a lo largo de la presente memoria descriptiva así como en las siguientes reivindicaciones el término "base inorgánica" incluye metales alcalinos.

Cuando se emplea un metal alcalino, se prefiere disolver el metal alcalino en el compuesto de la fórmula (II), que es un alcohol o un fenol, y hacer actuar el alcóxido o fenóxido resultante sobre la 2-halogenoadenosina. En este caso, es ventajoso disolver, con relación a un mol de 2-halogenoadenosina, aproximadamente 1 a 10 moles, del modo más ventajoso aproximadamente 5 a 7 moles, de un metal alcalino en un gran exceso (por ejemplo alrededor de 10 a 300 moles) del compuesto (II), y dejar que la solución resultante actúe sobre la 2-halogenoadenosina. El exceso del compuesto (II) desempeña también el papel de un disolvente, pero,



1972

si se desea, puede emplearse un disolvente orgánico tal como dioxano, dimetilsulfóxido y una mezcla de éstos.

5 Cuando se emplea un hidróxido de un metal alcalino o de un metal alcalino-térreo, es preferible di
solver similarmente el hidróxido en estado sólido en el
compuesto (II) y hacer actuar la solución resultante so-
bre la halogenoadenosina. También en este caso, es ven-
tajoso disolver, con relación a un mol de la 2-haloge-
noadenosina, alrededor de 1 a 10 moles, del modo más
10 ventajoso alrededor de 5 a 7 moles, del hidróxido en un
gran exceso (por ejemplo alrededor de 10 a 300 moles)
del compuesto (II).

La reacción arriba mencionada se desarrolla
con facilidad a una temperatura entre aproximadamente
15 50°C y aproximadamente 200°C, especialmente entre apro-
ximadamente 100°C y aproximadamente 130°C. Para esta
reacción no se requieren necesariamente condiciones
anhidras, y la reacción se desarrolla incluso en pre-
sencia de una pequeña cantidad, por ejemplo hasta una
20 cantidad equimolar con relación a la 2-halogenoadenosi-
na, de agua en el sistema de reacción.

Mediante dicha reacción, el átomo de halóge-
no de la 2-halogenoadenosina es reemplazado con un gru-
po RO- derivado del compuesto (II) para formar el de-
25 rivado de adenosina de la fórmula (I). Los derivados



de adenosina (I) así producidos pueden ser recuperados con facilidad desde la mezcla de reacción y purificados por medios de por sí conocidos tal como extracción, re-
5 cristalización, cromatografía y similares. Los derivados de adenosina (I) pueden ser convertidos en sus sales farmacéuticamente aceptables por medios de por sí convencionales. Los ejemplos típicos de las sales farmacéuticamente aceptables son sales de ácidos minerales tales como el clorhidrato, el sulfato y similares.

10 Cuando se emplea un compuesto de la fórmula (II) en que R es el grupo alcohilo inferior de no menos de 2 átomos de carbono, se observa una tendencia a que se produzca como producto secundario un oligómero de 2-alcoxiadenosina. En este caso, el compuesto (I) objeto
15 del invento puede ser separado con facilidad del oligómero de 2-alcoxiadenosina por medios de separación convencionales, tales como precipitación a partir de una solución acuosa o cromatografía (por ejemplo cromatografía en columna de gel de sílice).

20 Los nuevos derivados de adenosina (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables están caracterizados por su efecto dilatador de la coronaria intenso y largamente duradero así como por un efecto hipotensor, y pueden ser utilizados como agentes dilatadores de la
25 coronaria y/o hipotensores para mamíferos.



El siguiente es un ejemplo de un ensayo en el cual se demuestra el efecto dilatador de la coronaria de compuestos ilustrativos del presente invento.

Ensayo del efecto dilatador de la coronaria.

5

Perros de raza indefinida de ambos sexos, que pesaban de 7 a 10 kg, fueron anestesiados con pentobarbital sódico (administración por vía intravenosa de 30 mg/kg). Bajo respiración artificial con aire del ambiente se abrió la cavidad torácica a través del quinto espacio intercostal izquierdo. Después de heparinización (1.000 unidades/kg por vía intravenosa), el ramal circunflejo de la arteria coronaria izquierda fue ligado en el extremo próximo, y el segmento distal fue canulado inmediatamente con una cánula de polietileno y fue sometido a perfusión con la sangre que circulaba desde la arteria carótida izquierda a través de un medidor de flujo eléctrico. Cada compuesto de ensayo fue inyectado en la arteria coronaria o en la vena femoral de los animales en forma de una solución de 0,1 mg/ml en agua o en una mezcla de agua y polietilenglicol en la dosis de 10 µg por animal para la inyección por vía intracoronaria o de 10 µg/kg para la inyección por vía intravenosa. El aumento en el flujo por la coronaria después de la inyección fue medido en relación con los respectivos

10

15

20

25

19.12.72



compuestos de ensayo se calculó el aumento porcentual del flujo por la coronaria en cada periodo de tiempo indicado en las Tablas 1 y 2 siguientes, de acuerdo con la siguiente ecuación:

5

$$\frac{\text{Flujo máximo por la coronaria en el periodo} - \text{flujo por la coronaria antes de la inyección}}{\text{Flujo por la coronaria antes de la inyección}} \times 100 = \text{aumento porcentual del flujo por la coronaria.}$$

10

Los resultados están resumidos en las Tablas 1

y 2 siguientes.

15

20

25

19.12.72



Tabla 1 (Inyección por vía intracoronaria)

Compuesto de ensayo	Aumento porcentual del flujo por la coronaria		
	0-0,5 minutos después de inyección	0,5-1 minutos después de inyección	1-2 minutos después de inyección
2-metoxiadenosina	137,4	35,7	12,8
2-n-propoxiadenosina	227,8	175,3	143,1
2-n-butoxiadenosina	260,0	133,9	107,8
2-n-pentiloxiadenosina	192,5	90,0	60,0
2-aliloxiadenosina	175,8	89,2	59,4
2-crotiloxiadenosina	138,5	69,2	46,2
2-(β -hidroxietoxi)-adenosina	261,3	141,1	83,7
2-(β -metoxietoxi)-adenosina	237,4	62,8	32,6
2-(β -etoxietoxi)-adenosina	245,3	105,7	72,4
2-fenoxiadenosina	186,0	60,3	39,4

19.12.72



Tabla 2 (Inyección por vía intravenosa)

Compuesto de ensayo	Aumento porcentual del flujo por la coronaria		
	0-1 minutos después de inyección	1-2 minutos después de inyección	2-3 minutos después de inyección
2-metoxiadenosina	0	0	0
2-etoxiadenosina	81,7	63,3	37,5
2-n-propoxiadenosina	133,2	156,7	95,9
2-n-butoxiadenosina	102,8	49,6	49,8
2-n-pentiloxiadenosina	100,0	64,7	23,5
2-(β -hidroxietoxi)-adenosina	143,6	66,2	35,4
2-(β -etoxietoxi)-adenosina	105,8	81,4	50,9
2-(β -n-butoxietoxi)-adenosina	60,0	20,0	20,0
2-fenoxiadenosina	51,4	17,4	7,2
2-(meta-metilfenoxi)-adenosina	61,4	18,5	7,7



Los derivados de adenosina (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados sólo o en combinación con un excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables. Pueden ser administrados en las formas de polvos, tabletas, soluciones o emulsiones para administración por vía oral, o en forma de un líquido inyectable.

Composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los presentes compuestos pueden ser preparadas por métodos de por sí convencionales para la preparación de polvos, cápsulas, tabletas, píldoras, inyecciones y similares. La selección de vehículos o excipientes puede ser determinada dependiendo de la vía de administración, de la solubilidad de los derivados de adenosina (I), etc.

La dosis de los compuestos del presente invento puede escogerse dependiendo de la vía de administración, de la especie de mamíferos y de la finalidad de la administración. Por ejemplo, cuando los presentes compuestos son administrados por vía oral a un adulto humano con el fin de tratar insuficiencia de la corona o hipertensión esencial, las dosis ventajosas se encuentran dentro de un margen entre 0,1 mg y 20 mg por día.

Se pretende que los siguientes Ejemplos ilus



tren meramente realizaciones actualmente preferidas del presente invento y que no restrinjan el alcance del mismo.

En la descripción precedente así como en los Ejemplos y reivindicaciones que siguen, " μ g", "mg", "kg", "ml" y "°C" respectivamente se refieren a "microgramo(s)", "milígramo(s)", "kilógramo(s)", "mililitro(s)" y "grados centígrados". En los Ejemplos la relación entre partes en peso y partes en volumen se corresponde con la que existe entre gramos y mililitros.

Ejemplo 1

En 50 partes en volumen de 2-metoxietanol se disuelven 1,0 partes en peso de sodio metálico, seguido por la adición de 4,53 partes en peso de 2-cloroadenosina. La mezcla es calentada a 130°C durante 4 horas, tiempo después del cual la mezcla de reacción es concentrada hasta sequedad. El residuo es disuelto en 20 partes en volumen de agua y la solución es ajustada a pH 7,0 con ácido acético para dar precipitados. Los precipitados recuperados por filtración son disueltos en 100 partes en volumen de una mezcla de metanol y cloroformo (3:17 en volumen) y la solución es hecha pasar a través de una columna rellena con 80 partes en peso de gel de sílice. El fluido saliente es concentrado a pre

si3n reducida para obtener 3,30 partes en peso de 2-(β -metoxietoxi)-adenosina en forma de placas blancas que funden a 179°C.

Espectro de absorci3n de ultravioletas:

5 $\lambda_{\text{HCl-0,1N m}/\mu} (\epsilon)_{\text{max}}: 273(11,6 \times 10^3), 248(8,1 \times 10^3);$
 $\lambda_{\text{H}_2\text{O m}/\mu} (\epsilon)_{\text{max}}: 266(12 \times 10^3); \lambda_{\text{NaOH-0,1N m}/\mu} (\epsilon)_{\text{max}}: 266(11,9 \times 10^3)$

Análisis elemental.

10 Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6$
 C, 45,74%; H, 5,61%; N, 20,52%
 Encontrado: C, 45,53%; H, 5,72%; N, 20,41%

Ejemplo 2

15 Se repite el método del Ejemplo 1 excepto en que se utilizan 5,21 partes en peso de 2-bromoadenosina en lugar de 2-cloroadenosina y el tiempo de reacci3n es de 2 horas. El método produce 3,52 partes en peso de 2-(β -metoxietoxi)-adenosina en forma de placas que funden a 179°C.

20

Ejemplo 3

25 Se repite el método del Ejemplo 1 excepto en que se utilizan 1,0 partes en peso de potasio metálico en lugar de sodio metálico. Este método produce 3,5 partes en peso de 2-(β -metoxietoxi)adenosina en forma



de placas que funden a 179°C.

Ejemplo 4

5 En 200 partes en volumen de 2-metoxietanol
se disuelven 2,00 partes en peso de 2-cloroadenosina
y 2,00 partes en peso de hidróxido de sodio sólido,
y la solución es calentada 120°C durante 2 horas. La
mezcla de reacción es sometida al mismo tratamiento de
aislamiento que se describe en el Ejemplo 1, después
10 de lo cual se obtienen 1,1 partes en peso de 2-(β-meto
xi-toxi)adenosina en forma de placas que funden a
179°C.

Ejemplo 5

15 4,5 partes en peso de 2-cloroadenosina, 40
partes en volumen de monobutiléter de etilenglicol y
1,0 partes en peso de sodio metálico son hechas reac-
cionar en las mismas condiciones que se describen en
el Ejemplo 1.

20 Después de enfriar a 20°C se añaden a la mez
cla de reacción 200 partes en volumen de dietiléter pa
ra proporcionar precipitados. Los precipitados recupe-
rados por filtración son disueltos en 1000 partes en
volumen de metanol al 20%. Después de haber sido ajus-
25 tada a pH 7,0 con ácido clorhídrico 1 N, la solución es

tratada con una columna de carbón activado (45 partes en peso).

La columna es lavada con 2000 partes en volumen de agua y es eluida con una mezcla de piridina, etanol, amoníaco acuoso concentrado y agua (50:50:1:49 en volumen). El eluato es concentrado hasta sequedad y el residuo es disuelto en 200 partes en volumen de metanol, seguido por la adición de 200 partes en volumen de dietil-éter. Los precipitados resultantes son recuperados por filtración para obtener 3,5 partes en peso de 2-(β n-butoxi)adenosina en forma de polvo blanco.

Espectro de absorción de ultravioletas:

$\lambda_{\text{HCl-0,1N m}\mu(\epsilon)}^{\text{max}}$: 273 ($11,9 \times 10^3$), 248 ($8,2 \times 10^3$);

$\lambda_{\text{H}_2\text{O m}\mu(\epsilon)}^{\text{max}}$: 266 ($12,2 \times 10^3$); $\lambda_{\text{NaOH-0,1N m}\mu(\epsilon)}^{\text{max}}$: 267 ($12,2 \times 10^3$)

Análisis elemental.

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6$

C, 50,12%; H, 6,57%; N, 18,27%

Encontrado: C, 49,80%; H, 6,56%; N, 18,05%

20

Ejemplo 6

En una mezcla de 30 partes en volumen de fenol y 30 partes en volumen de dioxano se disuelven 1,0 partes en peso de sodio metálico, seguido por la adición de 4,53 partes en peso de 2-cloroadenosina. La mez-



23 FEB 1972

5 cla es agitada a 120°C durante 8 horas. Después de que
la mezcla de reacción ha sido enfriada a 20°C, es verti-
da en 600 partes en volumen de dietiléter. Los precipi-
tados resultantes son recuperados por filtración y puri-
ficados por cromatografía en columna empleando gel de
sílice en condiciones similares a las indicadas en el
Ejemplo 1. El método produce 2,95 partes en peso de 2-
fenoxiadenosina en forma de polvo blanco.

Espectro de absorción de ultravioletas:

10 $\lambda_{\text{MeOH max}} m/\mu(\epsilon): 266(14,3 \times 10^3)$

Análisis elemental.

Calculado para $C_{16}H_{17}N_5O_5 \cdot \frac{1}{2}CH_3OH \cdot \frac{1}{2}H_2O$

C, 51,56%; H, 5,24%; N, 18,22%

Encontrado: C, 51,94%; H, 4,99%; N, 17,90%

15 Ejemplo 7

3,0 partes en peso de hidróxido de sodio sólido son disueltas en 300 partes en peso de etanol por calentamiento, seguido por la adición de 4,5 partes en peso de 2-cloroadenosina. La mezcla es puesta en ebullición durante 3 horas, y luego es concentrada a presión reducida hasta sequedad. El residuo es disuelto en 20 partes en volumen de agua y la solución es ajustada a pH 7,0 con ácido acético. Los precipitados resultantes son eliminados por filtración y el producto filtrado es concentrado hasta sequedad a presión reducida.

20

25



23-11-672

La solución del residuo en 100 partes en volumen de metanol es sometida a filtración y el producto filtrado resultante es hecho pasar a través de una columna re-

5 na es eluída con 2.000 partes en volumen de una mezcla de metanol y cloroformo (1:9 en volumen). Las primeras fracciones de 500 partes en volumen son desechadas y todas las subsiguientes fracciones son reunidas y concentradas hasta sequedad. El residuo es disuelto en 20

10 partes en volumen de metanol, seguido por la adición de 100 partes en volumen de dietiléter. El método produce 3,0 partes en peso de 2-etoxiadenosina en forma de polvo blanco.

Espectro de absorción de ultravioletas:

15 $\lambda_{\text{HCl-0,01N}}^{\text{max}}$: 275, 249m μ ; $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{max}}$: 268,253(meseta) m μ

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₇N₅O₅· $\frac{1}{2}$ H₂O

C, 45,00%; H, 5,66%; N, 21,87%

Encontrado: C, 45,07%; H, 5,26%; N, 21,84%

20

Ejemplo 8

Una mezcla de 4,5 partes en peso de 2-cloroade-

nosina, 100 partes en volumen de n-propanol y 4,0 partes en peso de hidróxido de sódio sólido es agitada a

25 120°C durante 10 horas. La mezcla de reacción es some-



tida al mismo método de aislamiento que se describe en el Ejemplo 7, para obtener 2-n-propoxiadenosina en forma de polvo blanco.

Espectro de absorción de ultravioletas:

5 $\lambda_{\text{HCl-0,01N}}^{\text{max}}$: 275, 249 m μ ; $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{max}}$: 268, 253 (meseta) m μ

Análisis elemental.

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

C, 46,69%; H, 6,03%; N, 20,95%

Encontrado: C, 46,80%; H, 5,53%; N, 20,85%

10

Ejemplo 9

Una mezcla de 1 parte en peso de 2-cloroadenosina, 100 partes en volumen de n-butanol, 5,0 partes en peso de hidróxido de sodio y 0,5 partes en volumen de agua es calentada a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción es concentrada a presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante es disuelto en 10 partes en volumen de agua. La solución es ajustada a pH 7,0 con ácido clorhídrico 1 N y es concentrada a presión reducida hasta sequedad. El residuo es extraído con 150 partes en volumen de 2-metoxietanol al calentar y el extracto es sometido a cromatografía en columna sobre gel de sílice igual que en el Ejemplo 7 para obtener 0,4 partes en peso de 2-n-butoxiadenosina en forma de polvo blanco. Este producto es reconstituido en agua para obtener 0,3

15

20

25



partes en peso de agujas incoloras que funden a 155°C.

Análisis elemental.

Calculado para $C_{14}H_{21}N_5O_5$

C, 49,55%; H, 6,24%; N, 20,64%

5 Encontrado: C, 49,36%; H, 6,06%; N, 20,84%

Una solución de 1 parte en peso de la 2-n-butoxiadenosina así obtenida en 20 partes en volumen de metanol es añadida a 3,5 partes en volumen de ácido clorhídrico 1 N para dar 0,9 partes en peso de clorhidrato de 2-n-butoxiadenosina en forma de polvo blanco.

Ejemplo 10

Una mezcla de 1,0 partes en peso de 2-cloroadenosina, 100 partes en volumen de n-butanol y 4,5 partes en peso de hidróxido de potasio es calentada a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción es sometida al mismo método de aislamiento que se describe en el Ejemplo 9 para obtener 0,3 partes en peso de 2-n-butoxiadenosina en forma de agujas incoloras que funden a 155°C.

Ejemplo 11

Una mezcla de 1,0 partes en peso de 2-bromoadenosina, 100 partes en volumen de alcohol amílico, 4 partes en peso de hidróxido de calcio y 0,5 partes en



volumen de agua es calentada a 100°C durante 2 horas.

La mezcla de reacción es sometida al mismo método de aislamiento que se describe en el Ejemplo 9 para obtener 0,15 partes en peso de 2-*α*-pentiloxiadenosina en forma de polvo blanco.

Espectro de absorción de ultravioletas:

$\lambda_{\text{HCl-O,01N}}^{\text{max}}$: 275,249 m μ ; $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{max}}$: 268, 253 (meseta) m μ

Análisis elemental.

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$

C, 50,98%; H, 6,56%; N, 19,82%

Encontrado: C, 50,69%; H, 6,66%; N, 19,91%

Ejemplo 12

1,0 partes en peso de sodio metálico son disueltas en una mezcla de 30 partes en volumen de alcohol etílico y 50 partes en volumen de dioxano, seguido por la adición de 5,0 partes en peso de 2-cloroadenosina. La solución resultante es puesta en ebullición durante 4 horas. La mezcla de reacción es sometida al mismo método de aislamiento que se describe en el Ejemplo 7 para obtener 0,8 partes en peso de 2-*α*-aliloxiadenosina en forma de agujas incoloras que funden a 193°C.

Análisis elemental.

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$

C, 48,29%; H, 5,30%; N, 21,66%

Encontrado: C, 48,41%; H, 5,48%; N, 21,73%

Ejemplo 13

Se repiten los mismos métodos que en los Ejemplos precedentes para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 3, que son nuevos y útiles y entran dentro del alcance de la fórmula (I).

Tabla 3

Compuesto	Análisis elemental			Punto de fusión, espectro de absorción de ultravioletas.
	Formula molecular	Calculado	Encontrado	
2-(β-etoxietoxi)-adenosina	$C_{14}H_{21}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 46,15 H 6,09 N 19,23	C 46,02 H 6,07 N 19,05	λ HCl-0,1N; max 273,248m/μ λ H ₂ O; 266,250 max (meseta)m/μ λ NaOH-0,1N; max 266,250 (meseta)m/μ
2-(β-fenoxietoxi)-adenosina	$C_{18}H_{21}N_5O_6 \cdot \frac{1}{4}H_2O$	C 53,00 H 5,31 N 17,17	C 53,17 H 5,18 N 16,97	λ C ₂ H ₅ OH; 269m/μ max (ε=13,8x10 ³) λ C ₂ H ₅ OH; 234m/μ min
2-(β-hidroxi-etoxi)-adenosina	$C_{12}H_{17}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 38,71 H 5,94 N 18,81	C 38,86 H 5,64 N 19,15	λ HCl-0,1N m/μ (ε); max 274 (12,0x10 ³), 248 (8,4x10 ³) λ H ₂ O m/μ (ε); max 266 (12,2x10 ³) λ NaOH-0,1N max m/μ (ε) 267 (12,4x10 ³)



(continuación tabla 3)

Compuesto	Análisis elemental			Punto de fusión, espectro de absorción de ultravioletas.
	Formula molecular	Calculado	Encontrado	
2-(meta-metil-fenoxi)-adenosina	$C_{17}H_{19}N_5O_5 \cdot H_2O$	C 52,17 H 5,41 N 17,90	C 52,34 H 5,05 N 17,97	Punto de fusión: 131°-132°C
2-(para-metoxifenoxi)-adinosina	$C_{17}H_{19}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 51,25 H 5,05 N 17,58	C 51,58 H 4,84 N 17,26	Punto de fusión: 155°-157°C MeOH m/μ (E); max 252 (meseta), 267 ($15,3 \times 10^3$), 277 (meseta)
2-(orto-clorofenoxi)-adenosina	$C_{16}H_{16}N_5O_5Cl \cdot H_2O$	C 46,66 H 4,40 N 17,00	C 46,53 H 4,42 N 16,61	Punto de fusión: 148°-150°C
2-(β -n-heptiloxi-stoxi)-adenosina	$C_{19}H_{32}N_5O_6$	C 53,51 H 7,56 N 16,42	C 53,90 H 7,28 N 16,71	HCl-0,1N; max 273,247 m/μ H ₂ O; 266 m/μ max NaOH-0,1N; 266 m/μ max
2-(γ -hidroxi-n-hexiloxi)adenosina	$C_{16}H_{25}N_5O_6$	C 50,12 H 6,57 N 18,27	C 49,77 H 6,50 N 18,58	HCl-0,1N; max; 247,274 m/μ H ₂ O; max; 267 m/μ NaOH-0,1N; max; 266 m/μ
2-(δ -hidroxi-n-butoxi)-adenosina	$C_{14}H_{21}N_5O_6$	C 47,32 H 5,96 N 19,71	C 47,65 H 6,03 N 19,45	HCl-0,1N; max; 273,246 m/μ H ₂ O; max; 266 m/μ NaOH-0,1N; max; 267 m/μ



(continuación tabla 3)

Compuesto	Análisis elemental			Punto de fusión, espectro de absorción de ultravioletas.
	Formula molecular	Calculado	Encontrado	
2-etoxiadenosina	$C_{12}H_{17}N_5O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 45,00 H 5,66 N 21,87	C 45,07 H 5,26 N 21,84	HCl-0,1N; max 275,249m μ H ₂ O; max; 268,253 (meseta)m/ μ
2-isopropoxiadenosina	$C_{13}H_{19}N_5O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 46,69 H 6,03 N 20,95	C 46,92 H 5,67 N 20,73	HCl-0,1N; max 273,248m μ NaOH-0,1N; max; 267m μ
2-n-hexiloxiadenosina	$C_{16}H_{25}N_5O_5$	C 52,30 H 6,86 N 19,06	C 52,71 H 6,54 N 18,83	HCl-0,1N; max 273,248m μ NaOH-0,1N; max; 266m μ
2-crotiloxiadenosina	$C_{14}H_{19}N_5O_5$	C 49,84 H 5,68 N 20,76	C 50,34 H 5,79 N 20,16	espectro de RMN (d ₅ -DMSO) δ ; 1,7 (3H, singulete, metilo), 4,7 (3H, m, H ₂), -CH ₂ O-), 5,8 ² (3H, m, H ₁), -CH=CH-)

Ejemplo 14

Se dan seguidamente algunos ejemplos de recetas prácticas en que se utilizan los compuestos de este invento en calidad de agentes dilatadores de la coro-



caria y/o hipotensores:

A. (Tableta)

	(1) 2-n-butoxiadenosina	20 mg	
	(2) lactosa	35 mg	
5	(3) fécula de maíz	150 mg	
	(4) celulosa microcristalina	30 mg	
	(5) estearato de magnesio	<u>5 mg</u>	
			240 mg por tableta

Los ingredientes (1), (2), (3), 2/3 de la
10 cantidad de (4) y la mitad de la cantidad de (5) son
mezclados a fondo, y luego la mezcla es granulada. La
restante cantidad de 1/3 de (4) y la mitad de (5) son
añadidas a los gránulos y comprimidas para formar table-
tas. Las tabletas así preparadas pueden ser recubiertas
15 adicionalmente con un agente de recubrimiento apropia-
do, por ejemplo azúcar.

B. (Cápsulas)

	(1) 2-fenoxiadenosina	20 mg	
	(2) lactosa	102 mg	
20	(3) celulosa microcristalina	70 mg	
	(4) estearato de magnesio	<u>8 mg</u>	
			200 mg por cápsula

Los ingredientes (1), (2), (3) y la mitad de
25 la cantidad de (4) son mezclados a fondo, y luego la



mezcla es granulada. La mitad remanente de (4) es añadida a los gránulos y el conjunto es cargado en una cápsula de gelatina.

C. (Inyección)

- 5
- | | |
|---|--------|
| (1) 2-(β -metoxietoxi)-adenosina | 10 mg |
| (2) inosita | 100 mg |
| (3) alcohol bencílico | 20 mg |

10 Todos los ingredientes son disueltos en agua para formar 2,0 ml de la solución (pH 7,5), que sirven para inyección.

15 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Japón, con fecha 1 de Diciembre de 1.971, bajo el Número 97431/1971, y 24 de Enero de 1.972, bajo el Número 8885/1972, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25

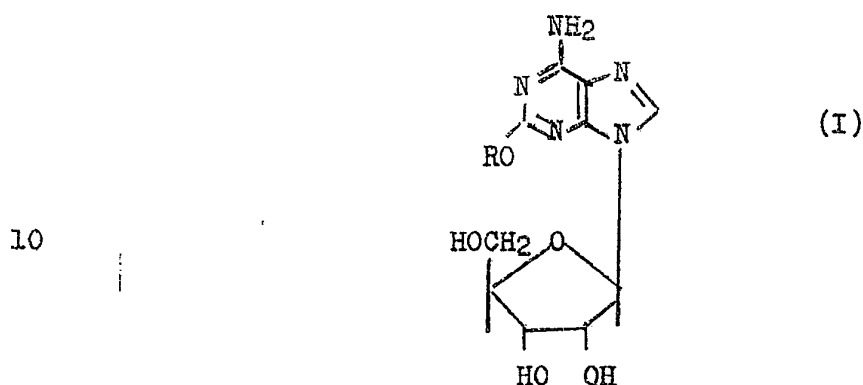
Los puntos de invención propia y nueva que se

19.12.72

- 27 -

presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1.^ª.- Un método de producir un derivado de ade-
 5 nosina de la fórmula



15 en donde R es un grupo alcoholo inferior de no menos
 de 2 átomos de carbono; un polimetileno sustituido en
 posición w de la fórmula $R^wO(CH_2)_n$ - en donde R^w es un
 átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o feni-
 lo y n es un número entero de 2 a 6; o un grupo fenilo
 que puede estar sustituido con un grupo alcoholo infe-
 20 rior, un grupo alcoxi inferior, o un átomo de halógeno;
 o sus sales farmacéuticamente aceptables, que compren-
 de hacer reaccionar una 2-halogenoadenosina con un com-
 puesto de la fórmula



25 en que R es como se ha definido precedentemente en pre-



23 72

sencia de una base.

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido mineral.

5 3ª.- Un método según la reivindicación 2ª, en que la sal de ácido mineral es un clorhidrato.

4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en que la base es una base inorgánica.

10 5ª.- Un método según la reivindicación 4ª, en que la base inorgánica es un hidróxido de un metal alcalino o de un metal alcalino-térreo.

6ª.- Un método según la reivindicación 4ª, en que la base inorgánica es un metal alcalino.

15 7ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en que la 2-halogenoadenosina es hecha reaccionar con un alcóxido o fenóxido producido a partir del compuesto de la fórmula (II) y un metal alcalino.

20 8ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en que la 2-halogenoadenosina es 2-cloroadenosina o 2-bromoadenosina.

9ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en que R es un grupo alcoholo inferior de no menos de 2 átomos de carbono.

25 10ª.- Un método según la reivindicación 9ª, en que el grupo alcoholo inferior tiene de 2 a 6 átomos

23 Dic 1972



de carbono.

11^a.-- Un método según la reivindicación 1^a,
en que R es un polimetileno sustituido en posición w
de la fórmula $R^0O(CH_2)_n$ - en donde R⁰ es un átomo de
5 hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o fenilo y n es
un número entero de 2 a 6.

12^a.-- Un método según la reivindicación 11^a,
en que R⁰ es un grupo alcoholo inferior que tiene has
ta 7 átomos de carbono.

10 13^a.-- Un método según la reivindicación 11^a,
en que n es 2.

14^a.-- Un método según la reivindicación 1^a,
en que R es un grupo fenilo que puede estar sustituido
con un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoxi infe-
rior o un átomo de halógeno.
15

15^a.-- Un método según la reivindicación 14^a,
en que el grupo fenilo está sustituido con un grupo al
coholo inferior que tiene hasta 7 átomos de carbono.

16^a.-- Un método según la reivindicación 14^a,
20 en que el grupo fenilo está sustituido con un grupo al
coxi inferior que tiene hasta 7 átomos de carbono.

17^a.-- Un método para producir un derivado
de adenosina.

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



Esta Memoria consta de treinta y una hojas
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 23 DIC. 1972

P.A.

Alberto de Ezaburu
Per Poder

19.12.72/RTA.-