

417471



lo, alcoxi o alcoholmercapto, R_3 significa halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi o alcoholmercapto y R_4 significa un grupo alcoholo o arilo o un radical heterocíclico, así como sus sales farmacológicamente compatibles para su utilización para la preparación de medicamentos.

5

Los grupos alcoholo, alcoxi y alcoholmercapto pueden contener 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono. En calidad de radicales heterocíclicos entran en consideración especialmente N-heterociclos, por ejemplo radicales piridina.

10

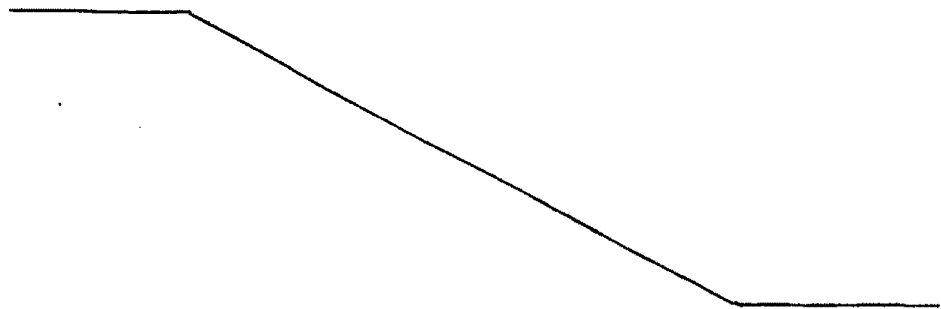
Se ha encontrado con sorpresa que los nuevos compuestos, a diferencia de los compuestos fundamentales no acilados (véanse DOS 1.670.171 y 2.007.273), tienen una considerable prolongación del efecto sobre los vasos y sobre la circulación, es decir constituyen una forma química de retardo del efecto.

15

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los compuestos de fórmula I está caracterizado porque, de manera de por sí conocida:

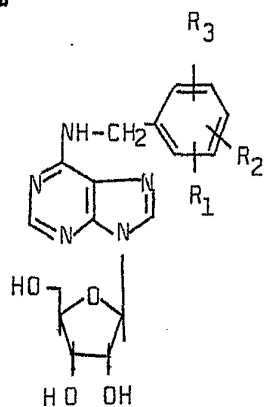
20

- a) se hacen reaccionar derivados de adenosina sustituidos en N(6) de la fórmula general II





417471



(II),

5

en que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba citados, con un ácido de la fórmula general III

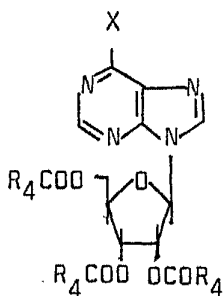


10

en que R_4 tiene el significado arriba citado, o con un derivado reactivo del mismo; o

b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general IV

15



(IV),

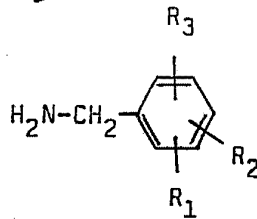
en que R_4 tiene los significados arriba citados y X significa un radical reactivo, con una amino de la fórmula general

20

V



417471



(V),

5 en que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados indicados, y los compuestos obtenidos se transforman eventualmente en sus sa les farmacologicamente compatibles.

10 En calidad de derivados reactivos de los ácidos III entran en consideración especialmente los halogenuros, anhídridos, azidas, imidazolidas o ésteres activados. La reac ción con los compuestos II se efectúa por ejemplo en las con diciones de la reacción de Schotten-Baumann, o con adición de una amina terciaria, tal como por ejemplo piridina o di metilaminilina, en un disolvente inerte; preferiblemente, se utiliza un exceso de la amina terciaria.

15 En calidad de radicales reactivos X en compuestos de la fórmula general IV entran en consideración, por ejem plo, átomos de halógeno, grupos mercepto reactivos (especial mente el grupo metilmercepto y el grupo bencilmercepto) y el grupo trimetilsililoxi.

20 La reacción de los purinribósidos de la fórmula ge neral IV con las aminas de la fórmula general V se efectúa convenientemente en un disolvente inerte (por ejemplo n-propa nol, isopropanol, butanol, tetrahidrofurano o dioxano), pre feriblemente en presencia de una amina terciaria (por ejemplo trietilamina) a la temperatura ambiente o a temperatura lige 25

417471



ramente elevada. Caso de que durante la reacción se separen parcialmente radicales acilo, éstos pueden ser reemplazados de nuevo a continuación por acilación ulterior de acuerdo con la variante de procedimiento a).

5 Los purinribósidos IV utilizados como productos de partida, en los cuales X significa un átomo de halógeno, están descritos en Coll. Czech. Chem. Comm. 30, 1880 (1965). Compuestos IV, en los que X significa un grupo mercapto, son conocidos de Chem. Pharm. Bull. 12, 951 (1964); compuestos
10 IV, en los que X significa el radical trimetilsililoxi, se encuentran en Ang. Chem. 84, 347 (1972).

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,
15 grageas, jarabes, soluciones, suspensiones, gotas, supositorios, etc. Para este fin, se mezcla la sustancia activa con excipientes sólidos o líquidos y se la lleva a continuación a la forma deseada. Ejemplos de excipientes sólidos son lactosa, mannita, almidón, talco, metilcelulosa, ácido silícico,
20 co, fosfato de calcio, estearato de magnesio y agar-agar, gelatinas, a las que en caso deseado se añaden colorantes y sustancias saporíferas. Las sustancias excipientes líquidas para soluciones para inyección deben ser estériles y son cargadas preferiblemente en ampollas.

25 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,

417421 - 6 -



ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido málico, ácido salicílico, ácido málico o ácido succínico.

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

EJEMPLO 1

2',3',5'-tri-O-nicotinoil-N(6)-(2-metilbencil)-adenosina.

3,7 g de N(6)-(2-metilbencil)-adenosina, 8,9 g de azida de ácido nicotínico y 11 ml de trietilamina son disueltos en 30 ml de dimetilformamida absoluta. La carga es mantenida durante la noche a la temperatura ambiente y a continuación, tras añadir 1,5 g más de azida de ácido nicotínico, es calentada sobre baño María durante aproximadamente 6 horas. En el cromatograma en capa delgada ya no puede detectarse nada de material de partida tras haber transcurrido este tiempo. La solución es mezclada con agua, el precipitado separado es filtrado con succión y recristalizado en metanol. Se obtienen 5,2 g (75% de la teoría) de 2',3',5'-tri-O-nicotinoil-N(6)-(2-metilbencil)-adenosina de punto de fusión 156-158°C.

EJEMPLO 2

2',3',5'-tri-O-acetil-N(6)-(2-metilbencil)-adenosina.

25 A una solución de 7,4 g de N(6)-(2-metilbencil)-adenosina en 50 ml de piridina se añaden gota a gota, con

417471



5 agitación, 36 ml de anhídrido de ácido acético. Después de
reposar durante la noche a la temperatura ambiente se con-
centra en vacío y el residuo se mezcla con agua así como con
una mezcla 1:1 de acetato de etilo y éter. La fase orgánica
es lavada varias veces con agua, secada y concentrada por
evaporación. El residuo cristaliza al efectuar la tritura-
ción con éter. Después de recrystalizar en isopropanol con
adición de carbón activo se obtienen 6,6 g (66% de la teoría)
de 2',3',5'-tri-O-acetil-N(6)-(2-metil-bencil)-adenosina de
10 punto de fusión 145-146°C.

EJEMPLO 3

2',3',5'-tri-O-benzoil-N(6)-(2-metilbencil)-adenosina.

15 A una solución de 7,4 g de N(6)-(2-metilbencil)-
adenosina en 50 ml de piridina se añaden con agitación, go-
ta a gota, 9,8 g de cloruro de benzoilo. Después de 2 horas
el cromatograma en capa delgada no muestra todavía ninguna
reacción total. Por lo tanto se añaden 1,1 ml más de cloruro
de benzoilo. Después de reposar durante la noche, el disol-
vente es eliminado en vacío y el residuo es mezclado con
20 agua y éter. La fase en éter es lavada varias veces con agua,
a continuación es secada y concentrada por evaporación. El
residuo es disuelto en 75 ml de éter y la solución es añadi-
da gota a gota lentamente a 750 ml de ligroína. Después de
filtrar con succión y secar el precipitado separado se ob-
25 tienen 11,5 g (85% de la teoría) de 2', 3', 5'-tri-O-benzoil-
N(6)-(2-metilbencil)-adenosina cromatográficamente pura, que



1978

417471

sinteriza a aproximadamente 75°C.

De modo análogo se obtienen:

2',3',5'-tri-O-nicotinoil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina,

a partir de N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina y azida de ácido nicotínico; rendimiento: 64% de la teoría; punto de fusión 68°C (con sinterización).

2',3',5'-tri-O-acetil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina, a

partir de N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina y anhídrido acético; rendimiento: 61% de la teoría; punto de fusión 107-108°C.

2',3',5'-tri-O-acetil-N(6)-(2-metoxi-5-clorobencil)-adenosina,

a partir de N(6)-(2-metoxi-5-clorobencil)-adenosina y anhídrido acético; rendimiento: 50% de la teoría; punto de fusión 98-100°C.

2',3',5'-tri-O-acetil-N(6)-(2-metiltio-5-clorobencil)-adeno-

sina, a partir de N(6)-(2-metiltio-5-clorobencil)-adenosina y anhídrido acético; rendimiento: 80% de la teoría; punto de fusión: 65°C (con sinterización).

2',3',5'-tri-O-acetil-N(6)-(2,4,5-trimetilbencil)-adenosina,

a partir de N(6)-(2,4,5-trimetilbencil)-adenosina y anhídrido acético; rendimiento: 45% de la teoría; punto de fusión: 70°C (con sinterización).

N O T A

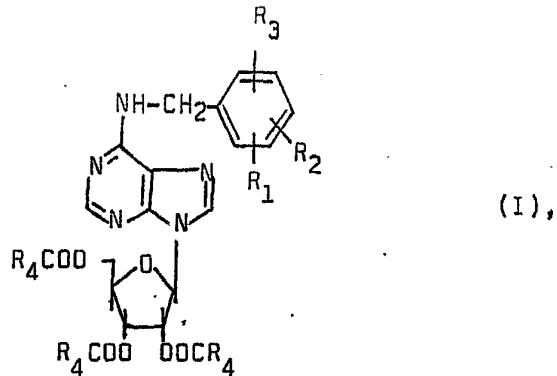
Se reivindica como nuevo y de propia invención.

417471



1.- Procedimiento para la preparaci3n de deriva-
dos de N(6)-aralcohol-adenosina acilados de la f3rmula ge-
neral I

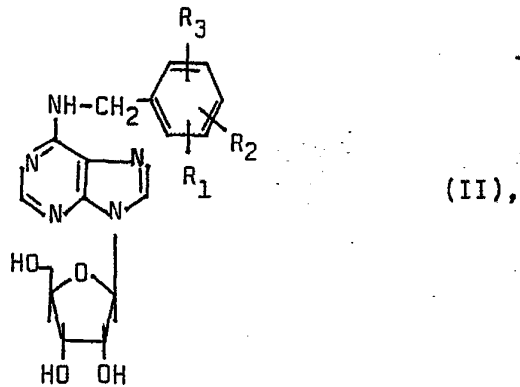
5



10

en que R₁ y R₂ significan hidr3geno, hal3geno, un grupo al-
coholo, alcoxi o alcoholmercapto, R₃ significa hal3geno,
un grupo alcoholo, alcoxi o alcoholmercapto y R₄ significa
un grupo alcoholo o arilo o un radical heteroc3clico, as3
como sus sales farmacol3gicamente compatibles, caracte-
rizado porque de manera de por s3 conocida a) se hacen reac-
cioner derivados de adenosina sustituidos en N(6) de la
f3rmula general II

15



20

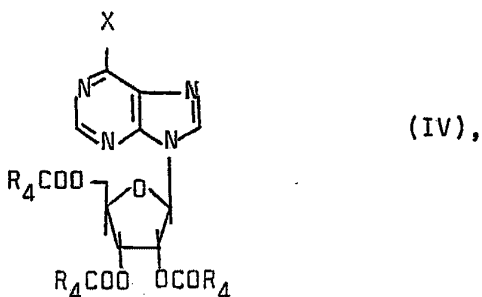
417471



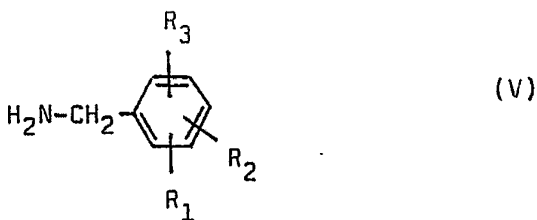
en que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba citados, con un ácido de la fórmula general III



en que R_4 tiene los significados arriba citados, o con un derivado reactivo del mismo; o b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general IV



en que R_4 tiene los significados arriba citados y X significa un radical reactivo, con una amina de la fórmula general V



en que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados, y los compuestos obtenidos se transforman eventualmente en sus sales farmacológicamente compatibles.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE N(6)-ARALCOHIL-ADENOSINA ACILADOS".



417471

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

Madrid, 1 AGO, 1973

Jovand

MM