

418572



REG. CLAS. *C07D // A61K*

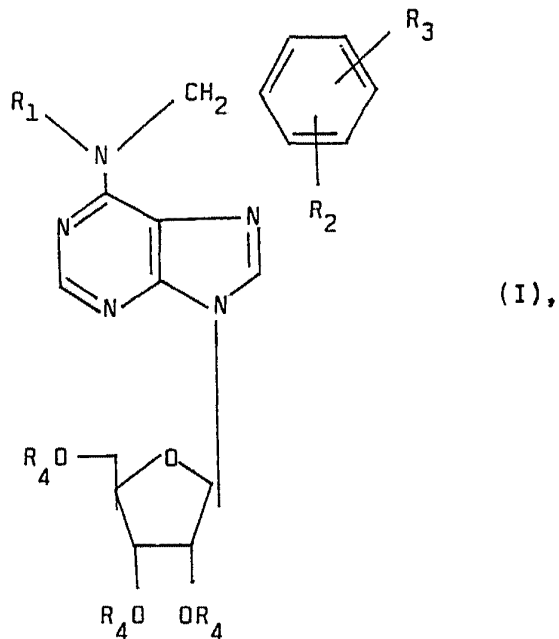
418572

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 ADENO-
SINA DISUSTITUIDOS EN N (6)".

-----ooo000ooo-----

El presente invento concierne a un procedimiento
para la preparación de nuevos derivados de adenosina disus-
tituidos en N (6) de la fórmula general I

5



10

418572



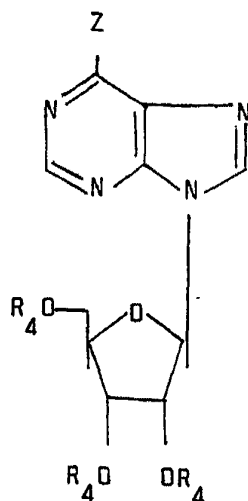
5 en que R_1 significa un grupo alcoholo inferior, que está sustituido por uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi o acilosi, un grupo alcoholo cíclico o un grupo alqueno inferior de cadena recta o ramificada, R_2 y R_3 significan hidrógeno, halógeno, un grupo nitro alcoholo inferior, alcoxi inferior o alcoholmercapto inferior, R_4 significa hidrógeno o un radical acilo, en donde en el caso en que R_4 represente un radical acilo, R_1 puede significar también un grupo alcoholo inferior, así como a sus sales farmacológicamente compatibles para la utilización de los mismos para la preparación de medicamentos, así como a preparados farmacéuticos con un contenido de compuestos de la fórmula general I.

15 Los grupos alcoholo, alqueno, alcoxi y alcoholmercapto pueden contener 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, los radicales alcoholo cíclicos pueden contener 3 a 9 preferiblemente 5 a 7 átomos de carbono. En calidad de grupos acilo entran en consideración especialmente radicales formilo, acetilo, propionilo, butirilo y benzoilo.

20 Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la fórmula general I tienen sólo en pequeño grado el efecto sobre el corazón y sobre la circulación que es usual en derivados de adenosina, y que a esto se agrega un intenso efecto antilipolítico, antihiperlipémico y antihipercolesterinémico.

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

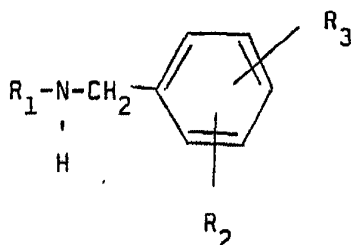
418572



(II).

5

en que Z significa un radical reactivo y R_4 tiene los significados arriba citados, con aminas de la fórmula general III



(III).

10

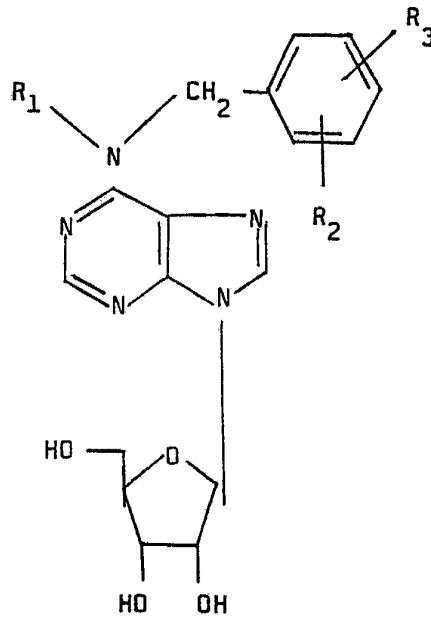
en que los radicales R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba citados, eventualmente protegiendo de modo intermedio los grupos hidroxilo del radical de azúcar; o

b) se hacen reaccionar derivados de adenosina sustituidos en

15

N (6) de la fórmula general IV

418572-185



(IV)

5

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



10 en que R_5 significa un radical acilo, o un derivado reactivo del mismo, y los compuestos obtenidos se transforman eventualmente en sus sales farmacológicamente compatibles.

15 En calidad de radicales reactivos Z en compuestos de la fórmula general II entran en consideración, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos mercapto reactivos (especialmente el grupo metilmercapto y el grupo bencilmercapto) y el grupo trimetilsililoxi.

Para la realización del modo de procedimiento a) de



5 acuerdo con el invento se hacen reaccionar los purinribósi-
dos II con las aminas III en un disolvente inerte (por ejem-
plo n-propanol, isopropanol, butanol, tetrahidrofurano o
dioxano), preferiblemente en presencia de una amina tercia-
ria (por ejemplo trietilamina) a la temperatura ambiente o a
temperatura ligeramente elevada. Caso de que durante la reac-
ción sean separados parcialmente radicales acilo, éstos pue-
den ser reemplazados de nuevo a continuación por acilación
posterior según el modo de procedimiento b).

10 En calidad de derivados reactivos de los ácidos V
entran en consideración especialmente los halogenuros, anhí-
dridos, azidas, imidazolidas o ésteres activados. La reacción
con los compuestos IV se efectúa, por ejemplo, en las condi-
ciones de la reacción de Schotten-Baumann o con adición de una
15 amina terciaria, tal como por ejemplo piridina o dimetilani-
lina, en un disolvente inerte; preferiblemente, se utilizan un
exceso de la amina terciaria.

20 En el caso en que se quiera bloquear de modo inter-
medio los grupos hidroxilo de los compuestos II, se utilizan
los grupos protectores usuales en la química de los azúcares.
Para ello entran en consideración grupos acilo (preferiblemen-
te radicales acetilo o benzoilo) o se utilizan cetales, por
ejemplo los compuestos de 2', 3' - isopropilideno, que des-
pués de haberse efectuado la condensación pueden ser transfor-
25 mados fácilmente con ácidos, por ejemplo con ácido fórmico o
un ácido mineral diluído, en los compuestos 2', 3' - dihidro-
xilicos libres; por el contrario, los radicales acilo utili-

418572



ET 1972

zados en calidad de grupos protectores pueden ser separados en medio alcalino.

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

10 En calidad de 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. A este fin se mezcla la sustancia activa con sus
15 tancias excipientes sólidas o líquidas y se las lleva a continuación a la forma deseada. Ejemplos de sustancias excipientes sólidas son lactosa, mannita, almidón, talco, metilcelulosa, ácido silícico, fosfato de calcio, estearato de magnesio, agar-agar y gelatina, 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
20 cargadas preferiblemente en ampollas.

Las sales farmacológicamente compatibles se obtienen de modo usual por neutralización de la base libre I con ácidos
25 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

5

N(6)-ciclopentil-N(6)-bencil-adenosina

10

15

2,9 g de 6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina, 4,2 g de clorhidrato de N-ciclopentilbencilamina y 5,6 ml de trietilamina son calentados a reflujo durante 10 horas en 50 ml de butanol. Luego, la solución se concentra por evaporación en vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo. La fase en acetato de etilo es lavada con agua, secada, clarificada con carbón activo y concentrada. El residuo solidifica al añadir un poco de acetato de etilo y éter. Después de disolver de nuevo y precipitar en acetato de etilo/éter se obtienen 1,0 g (23% de la teoría) de N(6)-ciclopentil-N(6)-bencil-adenosina que sinteriza a 117°C.

EJEMPLO 2

20

25

N(6)-ciclohexil-N(6)-(2-metilbencil)-adenosina

2,9 g de 6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y 5,0 g de N-ciclohexil-2-metilbencilamina son calentados a reflujo durante aproximadamente 24 horas en 50 ml de butanol. A continuación se concentra por evaporación en vacío y se recoge el residuo en acetato de etilo. La fase en acetato de etilo es lavada con ácido acético diluido y con agua, es secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El residuo es recrista



lizado primero en éter heptano y luego en acetonitrilo. Se obtienen 2,9 g (64% de la teoría) de N(6)-ciclohexil-N(6)-(2-metilbencil)-adenosina de punto de fusión 129-130°C.

EJEMPLO 3

5 N(6)-ciclopentil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina

21 g de triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y 25 g de N-ciclopentil-2,5-dimetil-bencilamina son calentados a ebullición durante 8 horas en 200 ml de butanol. Después de enfriar la solución, se mezcla con ácido clorhídrico etéreo hasta reacción ácida, a continuación se concentra por evaporación y el residuo se recoge en acetato de etilo/éter. El clorhidrato de N-ciclopentil-2,5-dimetilbencilamina que se separa por cristalización es filtrado con succión y el producto filtrado es tratado con carbón activo. La solución es concentrada en vacío, el residuo es disuelto en 150 ml de metanol y mezclado con 25 ml de solución 1 N de metilato de sodio. La solución es calentada a ebullición durante 5 a 10 minutos, es neutralizada con ácido acético y es concentrada por evaporación. El residuo es disuelto en acetato de etilo/éter, la fase orgánica es lavada varias veces con agua, tratada nuevamente con carbón activo, secada y concentrada. El residuo siruposo cristaliza en éter. Se obtienen 14,3 g (63% de la teoría) de N(6)-ciclopentil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina de punto de fusión 165-167°C. Por recristalización en un poco de metanol, el punto de fusión sube a 168-170°C.

10

15

20

25



Análogamente, a partir de:

triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-ciclopentil-2,4-dimetilbencilamina, se obtiene

N(6)-ciclopentil-N(6)-(2,4-dimetilbencil)-adenosina

5 de punto de fusión 170°C (20% de la teoría).

a partir de:

triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-ciclopentil-3,4-dimetil-bencilamina, se obtiene

N(6)-ciclopentil-N(6)-(3,4-dimetilbencil)-adenosina

10 de punto de fusión 160-161°C (45% de la teoría).

EJEMPLO 4

N(6)-buten-2-il-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina

10 g de triacetil-6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-
purina, 5,7 g de N-buten-2-il-(2,5-dimetilbencil)-amina y
15 2,5 g de trietilamina son calentados a reflujo durante 1 hora en 150 ml de isopropanol. A continuación se elimina el disolvente en vacío y se recoge el residuo en cloroformo. La fase en cloroformo es lavada varias veces con agua, secada y concentrada. El residuo siruposo es disuelto en 150 ml de
20 metanol y la solución es calentada a ebullición durante 10 minutos después de haber añadido 5 ml de solución 1 N de metilato de sodio. Luego se reemplaza el metanol por acetato de etilo y la solución en acetato de etilo se lava todavía
25 2 a 3 veces más con agua. Después de secar y concentrar por evaporación la solución, el residuo es recristalizado, con adición de carbón activo, dos veces en 100 ml de metanol/agua

418572



(1:1). Finalmente se obtienen 5,9 g (56% de la teoría) de N(6)-buten-2-il-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina de punto de fusión 125-127°C.

EJEMPLO 5

5 N(6)-(2-hidroxi-etil)-N(6)-(2-metoxi-5-clorobencil)-adenosina

5,7 g de 6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina, 6 g de N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-5-cloro-bencilamina y 2,5 g de trietilamina son calentados a reflujo durante 2 horas en 100 ml de n-butanol. A continuación se elimina el disolvente en vacío y se recoge el residuo en 100 ml de cloroformo. La fase en cloroformo es lavada varias veces con agua, al comienzo añadiendo algo de ácido clorhídrico diluido, luego con solución diluida de bicarbonato de sodio. A partir de la solución en cloroformo purificada de este modo cristalizan 4,9 g (53% de la teoría) de N(6)-(2-hidroxi-etil)-N(6)-(2-metoxi-5-cloro-bencil)-adenosina de punto de fusión 98-100°C.

De manera análoga:

a partir de 6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y clorhidrato de N-ciclohexil-bencilamina se obtiene:

20 N(6)-ciclohexil-N(6)-bencil-adenosina, que sinteriza a aproximadamente 115°C (25% de la teoría);

a partir de 6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y clorhidrato de N-cicloheptil-bencilamina se obtiene

25 N(6)-cicloheptil-N(6)-bencil-adenosina, de punto de fusión 168-170°C (44,5% de la teoría);

a partir de 6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-ciclohe

418572



xil-2-nitrobencilamina se obtiene

N(6)-ciclohexil-N(6)-(2-nitrobencil)-adenosina, de punto de fusión 148-150°C (30% de la teoría);

a partir de 6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y clorhidra

5 to de N-ciclopentil-2-metilbencilamina se obtiene

N(6)-ciclopentil-N(6)-(2-metilbencil)-adenosina, que sinteriza a aproximadamente 87°C (25% de la teoría);

a partir de 6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y clorhidrato de N-cicloheptil-2-metilbencilamina se obtiene

10 N(6)-cicloheptil-N(6)-(2-metilbencil)-adenosina, de punto de fusión 162-163°C (26% de la teoría);

a partir de triacetil-6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-(3-metoxi-propil)-2-metoxibencilamina se obtiene

15 N(6)-(3-metoxi-propil)-N(6)-(2-metoxibencil)-adenosina, de punto de fusión 123-125°C (56% de la teoría);

a partir de 6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y clorhidrato de N-ciclohexil-2,5-dimetilbencilamina se obtiene

N(6)-ciclohexil-N(6)-2,5-dimetilbencil)-adenosina, de punto de fusión 170-172°C (38% de la teoría);

20 a partir de 6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y clorhidrato de N-cicloheptil-2,5-dimetilbencilamina se obtiene

N(6)-cicloheptil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina, de punto de fusión 168-170°C (56% de la teoría);

a partir de 6-cloro-9-(β-D-ribofuranosil)-purina y N-ciclopen

25 til-2-metoxi-5-clorobencilamina se obtiene

N(6)-ciclopentil-N(6)-(2-metoxi-5-clorobencil)-adenosina, que sinteriza a 78-80°C (51% de la teoría);

418572



a partir de 6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-alil-2,5-dimetilbencilamina se obtiene

N(6)-alil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina, que sinteriza a 58-60°C (53% de la teoría);

5 a partir de 6-cloro-9-(β -D-ribofuranosil)-purina y N-metalil-2,5-dimetilbencilamina se obtiene

N(6)-metalil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina, de punto de fusión 103-105°C (56% de la teoría);

10 a partir de 6-cloro-9-(β -ribofuranosil)-purina y N-ciclopentil-2-metil-mercapto-5-metil-bencilamina se obtiene

N(6)-ciclopentil-N(6)-(2-metilmercapto-5-metil-bencil)-adenosina, de punto de fusión 109-111°C (38% de la teoría).

EJEMPLO 6

15 2', 3', 5'-Tri-O-benzoil-N(6)-ciclopentil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina.

A una solución de 4,5 g de N(6)-ciclopentil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina en 25 ml de piridina absoluta se añaden gota a gota, con agitación y buen enfriamiento, 11,2 g de cloruro de benzoilo. La carga permanece en reposo durante la noche a la temperatura ambiente, luego se concentra en vacío y el residuo se mezcla con cloroformo y agua. La fase en cloroformo es lavada varias veces con agua, secada y concentrada por evaporación. El residuo siruposo, que no cristaliza, es disuelto en éter, la solución etérea es tratada con carbón activo y el producto es precipitado finalmente incorporando gota a gota a la solución en éter en ligroína fuerte-

20

25

418572



mente enfriada. Se obtienen 6,8 g (89% de la teoría) de 2', 3', 5'-tri-O-benzoil-N(6)-ciclopentil-N(6)-(2,5-dimetil-bencil)-adenosina amorfa cromatograficamente pura, que sinteriza a aproximadamente 50°C.

5 EJEMPLO 7

2', 3', 5'-tri-O-acetil-N(6)-ciclopentil-N(6)-(2,5-dimetil-bencil)-adenosina.

A una solución de 4,5 g de N(6)-ciclopentil-N(6)-(2,5-dimetil-bencil)-adenosina en 25 ml de piridina absoluta se añaden, con agitación y enfriamiento con hielo, 18 ml de anhídrido de ácido acético. La carga es dejada a la temperatura ambiente durante la noche y luego es concentrada por evaporación en vacío. El residuo es mezclado con éter y con agua y la fase en éter es lavada varias veces con agua. El ulterior tratamiento se efectúa de modo análogo al Ejemplo 6. Se obtienen 4,7g (81% de la teoría) de 2', 3', 5'-tri-O-acetil-N(6)-ciclopentil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina amorfa cromatograficamente pura, que sinteriza a aproximadamente a 50°C.

De manera análoga:
20 a partir de N(6)-isopropil-N(6)-bencil-adenosina y anhídrido acético se obtiene
2', 3', 5'-tri-O-acetil-N(6)-isopropil-N(6)-bencil-adenosina,
que sinteriza a 55-59°C (70% de la teoría);

a partir de N(6)-ciclohexil-N(6)-(2-nitrobencil)-adenosina y anhídrido acético se obtiene
25 2', 3', 5'-tri-O-acetil-N(6)-ciclohexil-N(6)-(2-nitrobencil)-

43572



107 SEP

adenosina, que sinteriza a 78-80°C (72% de la teoría);
a partir de N(6)-alil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina y anhídrido acético se obtiene

5 2', 3', 5'-tri-O-acetil-N(6)-alil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina, que sinteriza a 49-52°C (48% de la teoría);

a partir de N(6)-buten-2-il-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina y anhídrido acético se obtiene

10 2', 3', 5'-tri-O-acetil-N(6)-buten-2-il-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina, que sinteriza a 46-49°C (88% de la teoría);

a partir de N(6)-metilil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina y anhídrido acético se obtiene

15 2', 3', 5'-tri-O-acetil-N(6)-metilil-N(6)-(2,5-dimetilbencil)-adenosina, que sinteriza a 53-55°C (77% de la teoría);

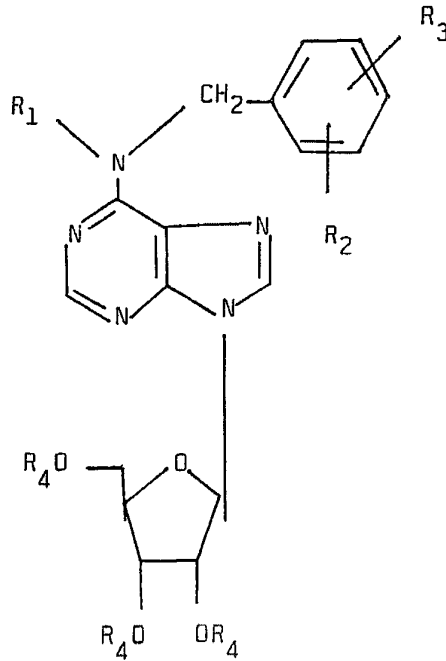
a partir de N(6)-2-hidroxi-etil-N(6)-(2-metoxi-5-cloro-bencil)-adenosina y anhídrido acético se obtiene

20 2', 3', 5'-tri-O-acetil-N(6)-2-acetoxietil-N(6)-(2-metoxi-5-cloro-bencil)-adenosina, que sinteriza a 58-62°C (86% de la teoría).

N O T A

20 Se reivindica como nuevo y de propia invención.

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



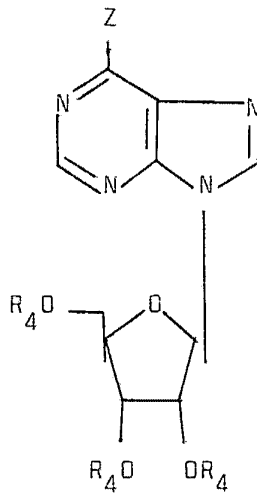
(I),

5

10

15

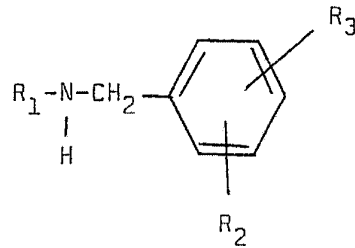
en que R_1 significa un grupo alcoholo inferior, que está sustituido por uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi o aciloxi, un grupo alcoholo cíclico o un grupo alqueno inferior de cadena recta o ramificada, R_2 y R_3 significan hidrógeno, halógeno, un grupo nitro, un grupo alcoholo inferior, alcoxi inferior y alcoholmercapto inferior, R_4 significa hidrógeno o un radical acilo, en donde en el caso en que R_4 represente un radical acilo, R_1 puede significar también un grupo alcoholo inferior, así como de sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar purinribósidos de la fórmula general II



(II),

5

en que Z significa un radical reactivo y R_4 tiene los significados arriba indicados, con aminas de la fórmula general III

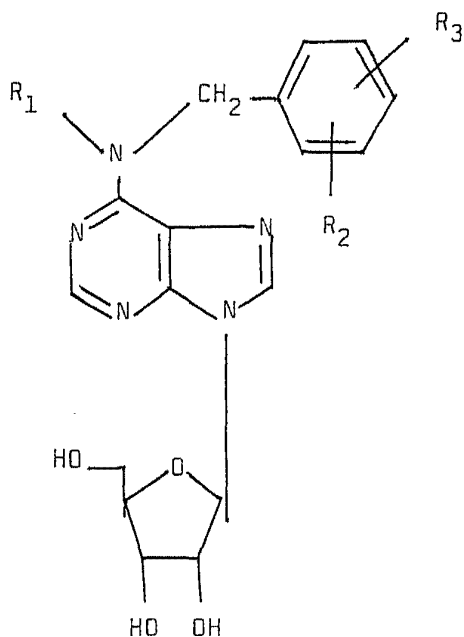


(III),

10

en que los radicales R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados; o bien se hacen reaccionar derivados de adenosina sustituidos en N (6) de la fórmula general IV

418572



5

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



10

en que R_5 significa un radical acilo, con un derivado reactivo del mismo, y los compuestos obtenidos se transforman eventualmente en sus sales farmacológicamente compatibles.

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

Tal como se describe y reivindica en la presente

418572



Memoria Descriptiva, que consta de dieciocho hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, -7 SEP. 1978

Grand

RS