

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 NOV. 1978

ES

NUMERO

468417

AI

FECHA DE PRESENTACION

31 MAR. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

46 PRIORIDADES:		
46 NUMERO	46 FECHA	46 PAIS
P 27 14 883.0	2.4.77	Rep. Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07H//A61K	

50 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE AZUCAR - TEOFILINA NO GLICOSIDICOS.

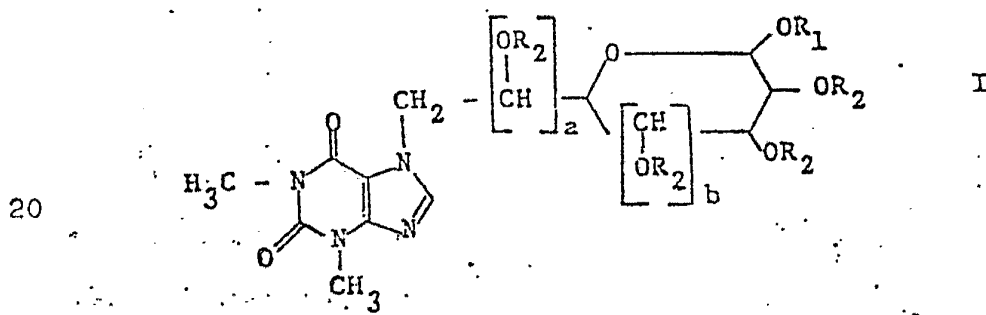
51 SOLICITANTE (S)
BASF AKTIENGESELLSCHAFT
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6700 Ludwigshafen, República Federal Alemana.
52 INVENTOR (ES)
HANS PETER ALBRECHT., LUDWIG FREIDRICH., FRANZ ZIMMERMANN
53 TITULAR (ES)
54 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de azúcar - teofilina no glicosídicos.

5 Para el tratamiento de hiperlipemia se emplea en la terapia sobre todo Clofibrat. Pero esta sustancia provoca un aumento del hígado (hepatomegalia), véase R. Howe: Hypolipidaemie Agents, en "Advances in Drug Research", vol. 9, página 7; Academic Press 1974.

10 Se han encontrado, ahora, compuestos que son superiores en sus propiedades reductoras de lípido y colessterina y no producen alteraciones del hígado.

15 El objeto de la invención consiste en un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I

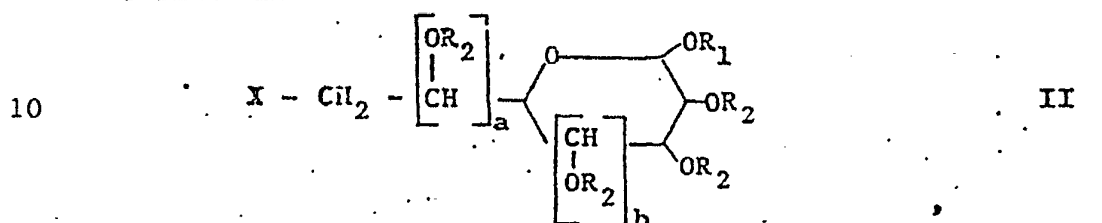


25 en la cual R₁ es un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

R₂ es un átomo de hidrógeno, un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical benzoilo, nicotinoilo o clofibrinilo, pudiendo dos radicales R₁ y/o R₂ también constituir un grupo protector acetálico o cetálico respectivamente, y

5 a y b representan los números 0 ó 1, pero ambos no pueden significar al mismo tiempo 1,

haciendo reaccionar teofilina con un derivado de azúcar de la fórmula II



en la cual X es un grupo nucleófilo reaccionable, preferentemente un radical metanosulfonilo o toluenosulfonilo y R₁, R₂, a y b tienen los significados arriba indicados, y separando en caso dado radicales alquilo o grupos de acetal o cetal protectores.

20 Como grupos protectores acetálicos o cetálicos entran en consideración para grupos hidroxilo vecinales que están en posición cis, preferentemente aquellos con hasta 5 átomos de carbono, siendo especialmente apropiado el radical isopropilideno.

La obtención de los nuevos compuestos a partir de teofilina y el derivado de azúcar de la fórmula II se realiza en presencia de una base en un disolvente aprótico dipolar a aprox. 50 - 150°C. Como

base, que convenientemente se empleará en una cantidad equivalente a la del derivado de azúcar, entra en consideración, especialmente el hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, hidruro sódico, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio e hidróxido de bario. Como disolvente se presta especialmente dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo acetonitrilo, etilenglicoldimetiléter, y tetrahidrofurano.

Los derivados de azúcar que se emplean como sustancias de partida se pueden preparar por mesilación o tosilación selectiva del grupo hidroxilo primario, reactivo según F. Cramer: "Methods in Carbohydrate Chemistry", vol. II, página 244, Academic Press, 1963, y haciéndolos reaccionar, a continuación, en forma convencional con el cloruro o anhídrido de ácido correspondiente.

Los nuevos compuestos tienen buenas propiedades reductoras de lípido por lo que son medicamentos valiosos para el tratamiento de irregularidades en el metabolismo de las grasas.

La acción reductora de lípido se verificó análogamente a los procedimientos conocidos, p.ej. él de Wahlefeld en Bergmeyer: "Methoden der enzymatischen Analyse", tomo II, Verlag Chemie, Weinheim 1974; Allain et al. (Clin. Chem. 20, 470, 1974) y Roeschlau et al. (Z.Klin. Chem. Klin. Biochem. 12, 226, 1974), examinando ratas normales e hiperlipémicas por cortos y largos períodos. Como sustancia comparativa se usa Clofibrat.

Tabla

No.	Ej.	Sustancia	duración de trata- miento (días)	reducción de los tri- glicéridos del suero en %
5				
1	4	β -D-ribofuranosida de metil-5- desoxi-5-(teofil-7-ilo)	7	40,9
2	2f	β -D-ribofuranosida de metil-5- desoxi-5-(teofil-7-il)-2,3-O-nicotinoilo	7	46,5
10	3	2e α -D-glucofuranosida de 6-desoxi- 6-(teofil-7-il)-3,5-di-O-clofibrinil- 1,2-O-isopropilideno	3	26,1
4	2c	α -D-glucofuranosida de 6- desoxi- 6-(teofil-7-il)-1,2-O-isopropiliden-3,5- di-O-nicotinoilo	3	71,4
5	1	α -D-glucopiranosida de metil-6- desoxi-6-(teofil-7-il)-2,3,4-tri-O- nicotinoilo	3	79,2
15				
6		Clofibrat	3	0,2
7		Clofibrat	7	4,6

20

25

Tal como puede apreciarse en la tabla, los compuestos aplicados en una dosis de 160 mg/kg p.o. reducen notablemente los triglicéridos en el suero de la rata normolipémica tanto en un tratamiento de 3 como de 7 días.

5

En este ensayo, los compuestos conforme al ejemplo 1 y 2c demostraron ser los más eficientes.

10

Además, las nuevas sustancias impiden un aumento de triglicéridos en el suero inducido por fructosa, mientras que Clofibrat tiene este efecto solamente al comienzo de un tratamiento. Además, el tratamiento con las nuevas sustancias, contrario a Clofibrat, no provoca un aumento de las fosfatasa alcalinas en la sangre, ni un aumento de peso del hígado.

15

Los nuevos compuestos son bien compatibles. Hasta una dosis de 160 mg/kg p.o. por día no pueden observarse ningunos síntomas neutrotóxicos. Cuando se administra Clofibrat en esta dosis éste produce síntomas marcados.

20

Los nuevos compuestos poseen buenas propiedades reductoras de triglicérido en el suero, no producen efectos secundarios hepatotóxicos y son bien compatibles. Por lo tanto, se pueden usar como sustancias terapéuticas para la hiperlipidemia.

25

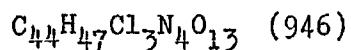
Las nuevas sustancias deben ser administradas en una dosis de 0,2 - 2 g por paciente y día. Como formas de aplicación son apropiados los zumos, cápsulas, tabletas, grageas etc.

5 Ejemplo 1

17,4 g (50 mmoles) de α -D-glucopiranosida de metil-6-0-tolueno-sulfonilo en 200 ml de piridina se mezclan bajo agitación a 0°C con 35,5 g (250 mmoles) de cloruro de ácido nicotínico. A continuación, se agita la mezcla de reacción 18 horas a temperatura ambiente excluyéndose humedad del aire. Enfriando con hielo se agregan 100 ml de metanol. Al cabo de 30 minutos se distribuye la mezcla de reacción a temperatura ambiente entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lava con solución de hidrogenocarbonato sódico saturada y con agua, se seca en presencia de sulfato sódico y se evapora. El residuo que queda después de la coevaporación con tolueno se cristaliza a partir de cloruro metilénico/éter dietílico. Se obtienen 25,9 g de α -D-glucopiranosida de metil-2,3,4-tri-0-nicotinoil-6-0-toluenosulfonilo.

20 6,3 g (35 mmoles) de teofilina anhidra en 200 ml de dimetilformamida se mezclan agitando bajo una atmósfera de nitrógeno con 0,9 g (37,5 mmoles) de hidruro sódico. A continuación, se agregan 23,2 g (35 mmoles) de α -D-glucopiranosida de 2,3,4-tri-0-nicotinoil-6-0-tolueno-sulfonil-metilo. La mezcla de reacción se agita durante 25 16 horas a 90 - 100°C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación,

2,3,4-tri-O-clofibrinilo; p.f. = 137 - 140°C (éter dietílico).

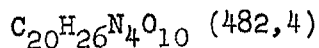


Calc. C 55,85 H 5,01 Cl 11,24 N 5,92

5 Enc. C 55,7 H 5,0 Cl 11,5 N 5,8

Análogamente a los ejemplos 1 y 2 se obtienen los siguientes compuestos en un rendimiento aproximadamente igual:

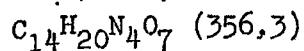
10 a) α -D-glucopiranosida de metil-6-desoxi-6-(teofil-7-il)-2,3,4-tri-O-acetilo, p.f. = 173 - 176°C (cloruro metilénico/éter dietílico/hexano)



15 Calc. C 49,79 H 5,43 N 11,61

Enc. C 49,7 H 5,4 N 11,6

20 b) α -D-glucofuranosida de metil-6-desoxi-6-(teofil-7-ilo), p.f. = 198 - 200°C (cloruro metilénico (trazo de metanol)/éter dietílico/hexano)

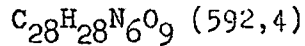


Calc. C 47,19 H 5,66 N 15,72

Enc. C 47,5 H 5,9 N 15,7

25

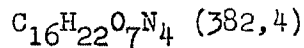
c) α -D-glucopiranosida de 6-desoxi-6-(teofil-7-il)-1,2-O-isopropiliden-3,5-di-O-nicotinoilo, amorfo



5	Calc.	C 56,77	H 4,76	N 14,19
	Enc.	C 56,7	H 4,9	N 14,0

d) α -D-glucofuranosida de 6-desoxi-6-(teofil-7-il)-1,2-O-isopropilideno, p.f. = 94 - 100°C (cloruro metilénico/éter dietílico/hexano)

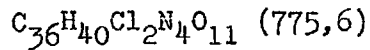
10



Calc.	C 50,25	H 5,80	N 14,66
Enc.	C 50,4	H 6,0	N 14,7

15

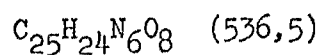
e) α -D-glucofuranosida de 6-desoxi-(teofil-7-il)-3,5-di-O-clorofibrinil-1,2-O-isopropilideno, amorfo



20	Calc.	C 55,74	H 5,20	N 7,22	Cl 9,14
	Enc.	C 55,8	H 5,3	N 7,2	Cl 9,2

f) β -D-ribofuranosida de metil-5-desoxi-5-(teofil-7-il)-2,3-di-O-nicotinoilo, p.f. = 187 - 189°C (cloruro metilénico/éter dietílico)

25

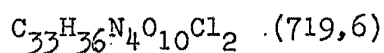


Calc. C 55,97 H 4,51 N 15,67

Enc. C 55,9 H 4,8 N 15,3

5

g) β -D-ribofuranosida de metil-5-desoxi-5-(teofil-7-il)-2,3-di-O-clofibrinilo, p.f. = 153 - 155°C (cloruro metilénico/éter dietílico/hexano)



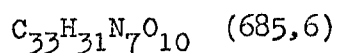
10

Calc. C 55,08 H 5,04 N 7,79 Cl 9,85

Enc. C 55,2 H 5,1 N 7,6 Cl 10,0

h) α -D-glucopiranosida de etil-6-desoxi-6-(teofil-7-il)-2,3,4-tri-O-nicotinoilo, amorfo

15

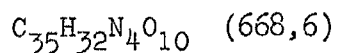


Calc. C 57,80 H 4,56 N 14,30

Enc. C 57,6 H 4,8 N 14,3

20

i) α -D-glucopiranosida de metil-6-desoxi-6-(teofil-7-il)-2,3,4-tri-O-benzoilo, p.f. = 124 - 127°C



Calc. C 62,87 H 4,82 N 8,38

25

Enc. C 62,9 H 4,9 N 8,3

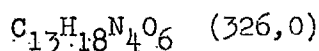
Ejemplo 3

Deacetilando 4,8 g (10 mmoles) de α -D-glucopiranosida de metil-
 6-desoxi-6-(teofil-7-il)-2,3,4-tri-O-acetilo (ejemplo 2a) con
 NH₃ metanólico (2 horas, temperatura ambiente), concentrando
 5 la mezcla de reacción y purificando el residuo por cromatografía
 en una columna de silicagel (elución con cloruro metilénico/metanol
 7:1) y cristalizando a partir de cloruro metilénico/metanol/éter/
 hexano se obtienen 2,9 g (81%) de α -D-glucopiranosida de metil-6-
 desoxi-6-(teofil-7-ilo) (véase el ejemplo 2b).

10

Ejemplo 4

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene a partir de 54 g (300 mmoles)
 de teofilina y 107,3 g (300 mmoles) de β -D-ribofuranosida de metil-
 2,3-O-isopropiliden-6-O-toluenosulfonilo y purificando cromato-
 15 gráficamente (elución con cloruro metilénico/metanol 20:1), 90 g
 de β -D-ribofuranosida de metil-5-desoxi-5-(teofil-7-il)-2,3-O-iso-
 propilideno. Separando el grupo isopropilideno protector con HCl
 0,5 normal en 800 ml de metanol/agua 1:1 (48 horas a temperatura
 ambiente), neutralizando con intercambiadores de iones básicos,
 20 concentrando y purificando el residuo cromatográficamente sobre si-
 licagel (elución con cloruro metilénico/metanol 10:1), se obtienen
 43 g (44%) de β -D-ribofuranosida de metil-5-desoxi-5-(teofil-7-
 ilo); p.f. = 182 - 184°C (metanol).

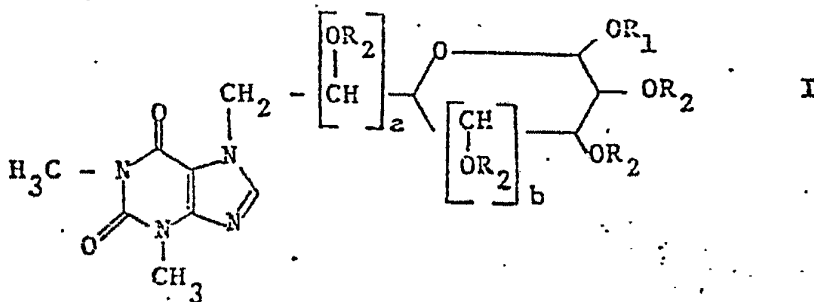


25	Calc.	C 47,85	H 5,56	N 17,7
	Enc.	C 48,0	H 5,6	N 17,2.

Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de derivados de teofilina-azúcar no glicosídeos de la fórmula I

5



10

en la cual

R₁ es un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

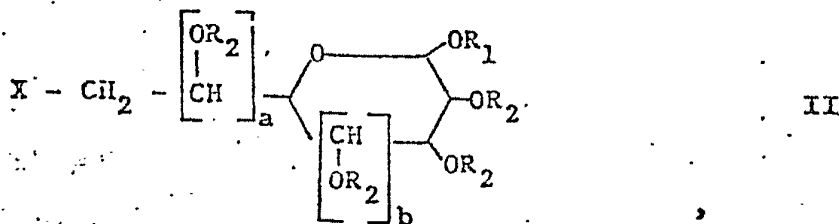
R₂ es un átomo de hidrógeno, un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical benzoilo, nicotinoilo o clofibrinilo, pudiendo dos radicales R₁ y/o R₂ también constituir un grupo protector acetálico o quetálico respectivamente, y

15

a y b representan los números 0 ó 1, pero ambos no pueden significar al mismo tiempo 1,

20

caracterizado porque se hace reaccionar una teofilina con un derivado de la fórmula II



25

en la cual X es un grupo nucleófilo reaccionable, preferente-
mente un radical metanosulfonilo o toluenosulfonilo y R₁, R₂,
a y b tienen los significados arriba indicados, y a continuación
se separa eventualmente los radicales acilo o grupos protectores
5 acetálicos o cetálicos.

2. Procedimiento para la obtención de derivados de teofilina-azúcar
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 15 páginas escritas a máquina por una
sola cara.

31 MAR. 1978

15 BASF Aktiengesellschaft

J. M. GOMEZ ACEBO Y PONS
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz



20

25