



ESPAÑA

ES

NUMERO

A1

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

FECHA DE PRESENTACION  
22 AGO. 1978

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO 830.998	32 FECHA 6-9-1977	33 PAIS EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	31 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

34 TITULO DE LA INVENCION  
 Procedimiento para la obtención de alfa-halometil derivados de aminas.

71 SOLICITANTE (S)  
 MERRELL TORAUDE ET COMPAGNIE. (sociedad francesa).

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
 67000 STRASBOURG (FRANCIA) 16 rue d'Ankara.

72 INVENTOR (ES)  
 1) Philippe BEY.  
 2) Michal JUNG, (ambos de nacionalidad francesa).

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
 D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.

472738

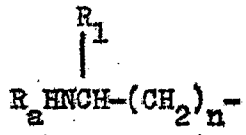
1 El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos halometil derivados de aminas, farmacéuticamente útiles.

5 Los compuestos obtenidos según el procedimiento pueden ser representados por la siguiente fórmula general I;



Fórmula I

10 En la arriba indicada fórmula general I, Y es FCH<sub>2</sub>-, F<sub>2</sub>CH-, ó F<sub>3</sub>C-; Z es β-metiltioetilo β-benciltioetilo, S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)-S-metiltioetilo, guanidinopropilo o

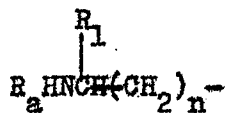


15 en que n es el número entero 2 ó 3 y R<sub>1</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando R<sub>1</sub> es otro que hidrógeno, n es 2; y cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno, alquil carbonilo en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, o el grupo



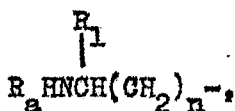
25 en que R<sub>2</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidro-  
30

1      xibencilo; con las condiciones de que, cuando Z es  $\beta$ -ben-  
 ciltioetilo ó S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)-5-metiltioetilo,  
 5       $R_b$  es hidrógeno, cuando Z es  $\beta$ -metiltioetilo, Y es otro  
 que  $F_3C-$ , y cuando Z es



10      cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  pueden ser iguales o diferentes. Sales  
 farmacéuticamente aceptables e isómero ópticos individua-  
 les de los compuestos de la fórmula general I también están  
 incluidos en el alcance del presente invento.

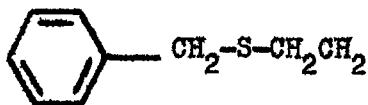
En la arriba citada fórmula general I en adición al grupo



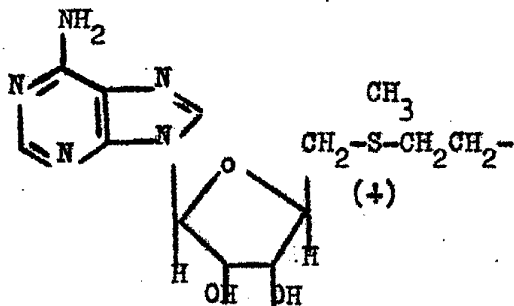
15      El símbolo Z representa los grupos sustituyentes  $\beta$ -metil-  
 tioetilo,  $\beta$ -benciltioetilo, S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)-S-  
 metiltioetilo y  $\gamma$ -guanidinopropilo, que se describen por  
 20      las siguientes estructuras:



$\beta$ -metiltioetilo



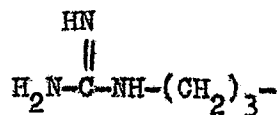
$\beta$ -benciltioetilo



S-(5'-dexo-adenosin-5'-il)-S-metiltioetilo

30

1



Y<sup>-</sup> guanidinopropilo

5

Según se usa en la fórmula general I, el término alquil-carbonilo se adopta significando el grupo

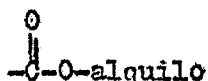


10

en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y butilo terciario.

15

Según se usa en la fórmula general I, el término alcoxi-carbonilo se adopta para significar el grupo



20

en que la mitad alcoxi, es decir -O-alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y terciario-butoxi.

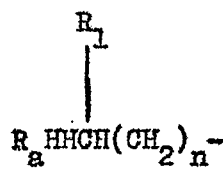
25

Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo rectos o ramificados teniendo de 1 a 4 átomos de carbono; según se usan en la fórmula general I, son metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo y terciario-butilo.

30

1 Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente acepta-  
bles de los compuestos de este invento incluyen sales de  
adición de ácido no tóxicas, formadas con ácidos inorgá-  
nicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfú-  
5 rico y fosfóricos y ácidos orgánicos, tales como ácido  
metano-sulfónico, salicílico, maléico, malónico, tartári-  
co, cítrico, ciclámico y ascórbico.  
Compuestos preferidos de este invento son aquellos de la  
10 fórmula general I en que Z es  $\beta$ -metiltioetilo, S-(5'-de-  
soxiadenosin-5'-il)-S-metiltioetilo,  $\gamma$ -guanidinopropilo  
o

15  
20  
25  
30



1 y cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno. Compuestos más preferidos de este invento son aquellos de la fórmula general I, en que Z es



con compuestos, en que  $R_1$  es hidrógeno y prefiriéndose al máximo n cuando es 2.

10 Ejemplos ilustrativos de compuestos del presente son los siguientes.

1-difluorometil-3-metiltiopropilamina,

1-trifluorometil-3-benciltiopropilamina,

15 1-fluorometil-3-[S-(5'-dexoixadenosin-5'-il)-S-(metil)-tio] propilamina,

1-fluorometil-4-guanidinobutilamina,

1-difluorometil-1,4-butanodiamina,

1-difluorometil-1,5-pentanodiamina,

20 N-(1-fluorometil-4-aminobutil)acetamida,

1-difluorometil-4-guanidinobutilamina,

1-trifluorometil-4-guanidinobutilamina,

1-fluorometil-1,4-butanodiamina,

25 1-trifluorometil-1,4-butanodiamina,

1-fluorometil-1,5-pentanodiamina,

1-trifluorometil-1,5-pentanodiamina,

N-(1-difluorometil-4-aminobutil)propionamida,

30

1 N-(1-difluorometil-3-metiltiopropil)butiramida,  
 metil N-(1-trifluorometil-4-aminobutil)carbamato,  
 etil N-(1-difluorometil-5-aminopentil)carbamato,  
 1-difluorometil-1,4-butileno-bis-tert-butiramida,  
 5 N-(1-fluorometil-4-aminobutil)-2-aminoacetamida,  
 N-(1-difluorometil-5-aminopentil)-2-aminodihidrocinnamida,  
 N-(1-fluorometil-3-metiltiopropil)-2-amino-p-hidroxidihi-  
 drocinnamida,  
 10 N-(1-difluorometil-4-guanidinobutil)-2-aminoacetamida,  
 1-difluorometil-1,4-pentanodiamina, y  
 1-difluorometil-1,4-hexanodiamina.

Los compuestos de la fórmula general I tiene muchas uti-  
 lidades. El compuesto de la fórmula general I, en que Z  
 15 es bencil-tioetilo y  $R_p$  es hidrógeno, son útiles como in-  
 termediarios en la preparación del correspondientes com-  
 puesto farmacéuticamente útil en que Z es S-(5'-desoxia-  
 denosil-5'-il)-S-metiltioetilo.  
 20

Los compuestos de la fórmula general I en que Z es otro  
 que  $\beta$ -benciltioetilo, son inhibidores irreversibles de  
 enzimas de decarboxilasa que están comprendidas en la for-  
 25 mación de poliamina haciendo dichos compuestos útiles como  
 agentes farmacológicos. Poliaminas, particularmente pu-  
 rescina, espermidina y espermina están presentes en te-  
 jidos de plantas y animales y en algunos microorganismos.  
 Aunque no se han delineado claramente los papeles fisio-  
 30

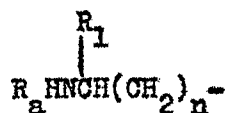
1 lógicos exactos de las poliaminas, existe evidencia para  
sugerir que las poliaminas están comprendidas en la divi-  
sión y en el crecimiento de las células. (H.G. Williams-  
Ashan y otros, The Italian J. Biochem, 25, 5-32 (1976),  
5 A. Raina y J. Jänne, Med. Biol, 53, 121-147 (1975) y D.H.  
Russell, Life Sciences 13, 1635-1647 (1973).-

Las poliaminas son factores esenciales de crecimiento e  
están comprendidas en los procesos de crecimiento de cier-  
tos micro-organismos, por ejemplo, E. Coli, Enterobacter,  
10 Kiebsiella, Staphylococcus aureus, C. Cadaveris, Salmonella  
typhosa y Haemophilus parainfluenza. Las poliaminas están  
asociadas, tanto con el crecimiento normal, como con el  
15 crecimiento neoplástico rápido, haciendo un incremento en  
la síntesis y acumulación de poliamina, siguiendo a un  
estímulo, que cause proliferación celular. También, se co-  
noce que los niveles de poliaminas son altos en sistemas  
embrionicos, los testes, en pacientes, que tiene tumores  
20 de crecimiento rápido, células leucémicas y otros, teji-  
dos de crecimiento rápido. Es conocido que existe una co-  
rrelación entre la actividad de las enzimas de decarboxi-  
lase de ornitina, S-adenosilmetionina, arginina y lisina  
25 y la formación de poliamina.

La biosíntesis de putrescina, espermidina y espermina es-  
tán interrelacionadas. La putrescina es el producto de  
decarboxilación de ornitina, catalizada por decarboxilasa  
30

1 de ornitina. La formación de putrescina también puede  
 5 ocurrir por decarboxilación de arginina para formar agmatina, que se hidroliza para dar putrescina y urea. La arginina también está comprendida en la formación de ornitina por la acción de la enzima arginasa. La activación de metionina por la síntesis de S-adenosilmetionina forma S-adenosil-metionina, que se decarboxiliza, después de lo  
 10 cual la mitad de propilamina de la metionina activada puede ser transferida a putrescina para formar espermidina, o la mitad de poliamina puede transferirse a espermidina para formar espermina. Por lo tanto, la putrescina sirve como un precursor a la espermidina y espermina, y adicionalmente se ha demostrado que tiene un efecto regulador  
 15 marcado sobre el camino biosintético de poliamina, porque se ha demostrado que la síntesis incrementada de putrescina es la primera indicación de que un tejido se someterá a un renovado proceso de crecimiento. Cadaverina, que es el producto de decarboxilación de lisina, se ha conocido que estimula la actividad de la decarboxilasa de S-adenosilmetionina y se conoce que esencial para los procesos  
 20 de crecimiento de muchos microorganismos, por ejemplo, H. parainfluenza.

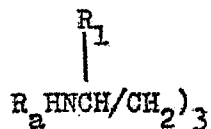
25 Los compuestos de la fórmula general I, en que Z es



30

1 son inhibidores irreversibles de decarboxilasa de orniti-  
 na y decarboxilasa de lisina, respectivamente, según n  
 varía desde 2 a 3. Los compuestos de la fórmula general I  
 en que Z es  $\beta$ -metiltioetilo ó S-(5'-desoxiadenoxil-5'-il)  
 5 -S-metiltioetilo, son inhibidores irreversibles de decar-  
 boxilasa de S-adenosilmetionina y en que Z es  $\delta$ -guanidi-  
 nopropilo, son inhibidores irreversibles de decarboxilasa  
 de arginina. Como inhibidores irreversibles de las arriba  
 10 enumeradas enzimas de decarboxilasa, Los compuestos de la  
 fórmula general I, en que Z es distinto a  $\beta$ -benciltioe-  
 tilo, son útiles como agentes anti-infectivos siendo efi-  
 caces en el control de microorganismos, por ejemplo, bac-  
 15 terias, hongos y virus, que son dependientes de polia-  
 mina para su crecimiento, por ejemplo, E.coli, Enterobac-  
ter, Klebsiella, Staphylococcus aureus, C. cadaveris, vi-  
 ruses tales como H. parainfluenza, picornaviruses, por ejem-  
 20 plo, encefalomiocarditis, herpes simplex, poxviruses y  
 arboviruses, por ejemplo, Semliki forest. Los compuestos  
 de la fórmula general I, en que Z es otro que  $\beta$ -bencil-  
 tioetilo y

25



30

son también útiles en el control de ciertos procesos de  
 crecimiento rápido y pueden ser usados sólo o en combi-

1      navión entre sí. Por ejemplo, los compuestos son útiles en  
la inhibición de espermatogenesis y embriogenesis y, por  
lo tanto, los compuestos encuentran uso como agentes de  
antifertilidad de machos y abortifacientes. Los compues-  
5      tos son también útiles en la inhibición de la respuesta  
immune, así los compuestos son útiles como inmunosupresan-  
tes para el tratamiento, por ejemplo, de myasthenia gra-  
vis, artritis, esclerosis múltiple y para la prevención  
10      de rechazo de transplante de tejido u órgano y son útiles  
en el control del crecimiento neoplástico, por ejemplo,  
tumores sólidos, leucemias, y linfomas. Los compuestos  
también son útiles como inhibidores de crecimiento anor-  
15      mal de célula cutánea como se encuentra en la condición  
psoriática.

La utilidad de compuestos de la fórmula general I como in-  
hibidores irreversibles de decarboxilasas de ornitina o  
20      de S-adenosilmetionina en vivo, puede demostrarse como si-  
gue.

Una solución acuosa de un compuesto apropiado de la fór-  
mula general I se administra oral o parenteralmente a ra-  
25      tones macho o ratas. Los animales fueron sacrificados de  
1 a 48 horas después de la administración del compuesto  
y los lóbulos ventrales de la próstata se separaron y ho-  
mogeneizaron con la actividad de decarboxilasa de ornitina  
30      y de S-adenosilmetionina siendo medida como se describe

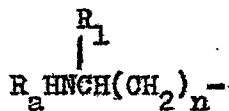
1 generalmente por E.A. Pegg y H.G. Williams-Ashman, Biochem. J. 108, 533-539 (1968) y J. Janne y H.G. Williams-Ashman, Biochem. y Biophys. Res. Comm. 42, 222-228 (1971).

5 Al administrar los compuestos de la fórmula general I en que Z es

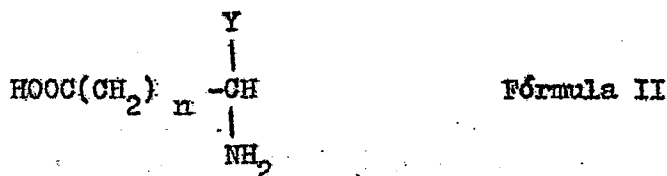


10 en que n es 2 ó 3 y R<sub>1</sub> es hidrógeno, puede ser deseable administrar concurrentemente, por procedimientos conocidos, un inhibidor de oxidasa de monoamina, tal como trans (+)-2-fenilciclopropanamina o N-bencil-N-metil-2-propinilamina.

15 Los compuestos de la fórmula general I en que Z es



20 en que n es un número entero de 2 ó 3 y R<sub>1</sub> es hidrógeno, son precursores metabólicos de compuesto de la siguiente estructura

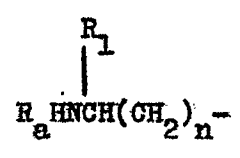


25 en que n es el número entero 2 ó 3 e Y tiene el significado definido en la fórmula I, que son conocidos como inhibidores irreversibles de transaminasa de ácido  $\alpha$ -amino-

1 butírico y después de la administración resultan más altos  
niveles de cerebro de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Como  
precursores de ácido mono, dió trifluorometil- $\gamma$ -amino-  
butírico, los compuestos arriba descritos de la fórmula I  
5 son útiles en el tratamiento de desórdenes del sistema ner-  
vioso central, consistiendo en movimiento involuntario aso-  
ciado con corea de Huntington, parkinsonismo, efectos ex-  
trapiramidales de drogas, por ejemplo, desórdenes de cap-  
10 tación neuroléptica asociados con epilepsia, retirada de  
alcohol, psicosis asociadas con esquizofrenia, depresión,  
depresión maníaca y hiperkinesis.

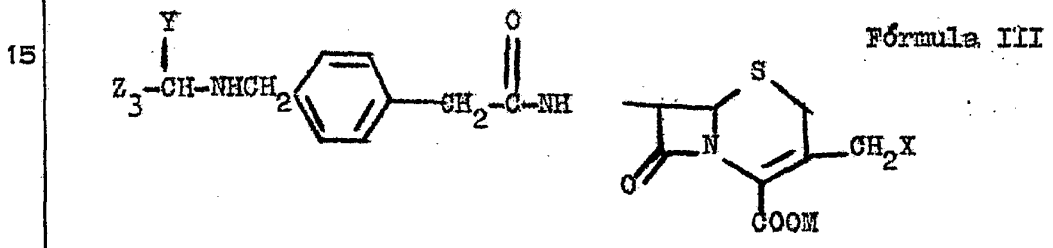
Ciertos estudios previos han demostrado que el ácido ami-  
15 nobutírico es un transmisor inhibitorio principal del sis-  
tema nervioso central, según se ha informado, por ejemplo,  
por Y. Godin y otros, Journal Neurochemistry, 16, 869  
(1969) y que el trastorno de la excitación e inhibición  
20 interconectados pueden conducir a estados de enfermedad,  
tal como corea de Huntington (The Lancet, Noviembre 9 de  
1974, páginas 1122-1123). Parkinsonismo, esquizofrenia,  
epilepsia, depresión, hiperkinesis y desórdenes de depre-  
25 sión maníaca, Biochem, Pharmacol. 23 2637-2649- )1974.

Que los compuestos de la fórmula geneal I, en que Z es

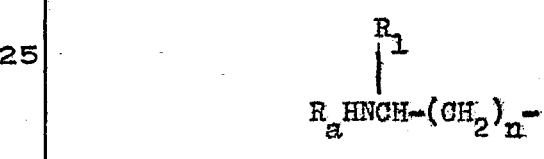


30

1 en que n es 2 ó 3 y R<sub>1</sub> es hidrógeno, se convierten meta-  
 bólicamente en los compuestos de la fórmula II, puede ser  
 demostrado por el efecto protector de los compuestos so-  
 bre captaciones audiogénicas de los ratones de la cepa  
 5 DBA, medidas por el método general descrito por Simler y  
 otros, Biochem, Pharmacol, 22, 1701 (1972) que se usa co-  
 rrientemente para evidenciar la actividad antiepiléptica.  
 Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>p</sub> es hi-  
 10 drógeno, son útiles como intermediarios químicos para la  
 preparación de nuevos derivados de cefalosporina, que son  
 útiles como antibióticos y tienen la siguiente estructura  
 general



20 en que Y tiene el significado definido en la fórmula I,  
 Z<sub>3</sub> es β -metiltioetilo, β -benciltioetilo, S-(5'-desoxia-  
 denosil-5'-il)-S-metiltioetilo, γ -guanidinopropilo o



en que n es 2 ó 3, R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo inferior de  
 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>a</sub> es hidrógeno; M es hidrógeno

1 o una carga negativa y X es hidrógeno o acetoxi, con la  
condición de que, cuando  $Z_3$  es  $\beta$ -metiltioetilo, Y es otro  
que  $F_3E-$  y cuando  $R_1$  es otro que hidrógeno,  $n$  es el nú-  
mero entero 2.

5 Los compuestos de la fórmula general III y las sales e  
isómeros ópticos individuales farmacéuticamente aceptables  
de los mismos son nuevos compuestos útiles como antibió-  
ticos y pueden administrarse de una manera similar a aque-  
10 lla de muchos derivados bien conocidos de cefalosporina,  
por ejemplo, cefalexina, cefalotina o cefaloglicina. Los  
compuestos de la fórmula general III y sus sales e isómeros  
farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos o  
15 en la forma de preparaciones farmacéuticas, bien sea oral  
o parenteral y tópicamente a animales de sangre caliente,  
es decir, aves y mamíferos, por ejemplo, gatos, perros,  
vacas bovinas, ovejas, caballos y seres humanos. Para ad-  
ministración oral, los compuestos pueden ser administrados  
20 en la forma de tabletas, cápsulas o píldoras o en la forma  
de elixires o suspensiones. Para administración parenteral  
los compuestos pueden usarse mejor en la forma de una solu-  
ción acuosa estéril, que puede contener otros solutos, por  
25 ejemplo, suficiente salina o glucosa para hacer isotónica  
la solución. Para administración tópica, los compuestos  
de la fórmula general III, sus sales e isómeros pueden in-  
corporarse en cremas o ungüentos.  
30

1 Ejemplos ilustrativos de bacterias, contra las que son  
activos los compuestos de la fórmula general III y sus sa-  
les e isómeros ópticos individuales, farmacéuticamente  
5 aceptables, son Staphylococcus aureus, Salmonella schot-  
muehleri, Klebsiella pneumoniae, Diplococcus pneumoniae y  
Streptococcus pyogenes.

Sales de adición de ácido inorgánico, no tóxicas, farma-  
céuticamente aceptables de la fórmula general III, son sa-  
les de adición de ácido mineral, por ejemplo, cloruro de  
10 hidrógeno, bromuro de hidrógeno, sulfatos, sulfamatos, fos-  
fato, y sales de adición de ácido orgánico son, por ejem-  
plo, maleato, acetato, citrato, oxalato, succinato, ben-  
zoato, tartrato, fumarato, malato y ascorbato. Las sales  
15 pueden ser formadas por medios convencionales.

Ejemplos ilustrativos de los compuestos de la fórmula ge-  
neral III son ácido 7-[ [2-[4-(1-difluorometil-4-amino-  
20 butil-aminometil)fenil] acetil] amino ]-3-acetiloximetil-  
8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxi-  
lico, ácido 7-[ [2-[4-(1-fluorometil-3-metiltiopropila-  
minometil)-fenil] acetil] amino ]-3-acetiloximetil-8-  
25 oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico y  
ácido 7-[ [2-[4-(1-fluorometil-aminopentilaminometil)  
fenil] acetil] -amino]-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-  
azabicyclo (4.2.0) oct-2-ene-2-carboxílico.

30 La preparación de los compuestos de la fórmula III se

1 describirá más abajo.

5 Como agentes farmacológicamente útiles, los compuestos de la fórmula general I, en que Z es otro que <sup>B</sup>-benciltio- etilo, pueden administrarse de varias maneras al paciente, que se está tratando para conseguir el efecto deseado. Los

10 compuestos pueden ser administrados solos o en la forma de preparación farmacéutica, oral, parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente, intraperitonealmente o subcu- táneamente o tópicamente. La cantidad de compuesto admi- nistrado variará en un amplio alcance y puede ser cualquier

15 cantidad eficaz. Dependiendo del paciente, que se está tratando, de la condición tratada y del modo de adminis- tración, la cantidad eficaz de compuesto administrado variará desde alrededor de 0,1 mg/kg hasta 500 mg/kg de peso del cuerpo del paciente por dosis unitaria y con pre- ferencia será de alrededor de 10 mg/kg hasta alrededor de

20 100 mg/kg de peso del cuerpo del paciente por dosis uni- taria. Por ejemplo, una forma de dosis unitaria típica puede ser una tableta conteniendo de 10 a 300 mg. de un compuesto de la fórmula I, que puede administrarse al pa- ciente, que se está tratando de una a cuatro veces dia-

25 rias, para conseguir el efecto deseado.

Tal como se usa aquí, el término de paciente se adopta para que signifique animales de sangre caliente, tales como mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, ratas, ratones,

30



1 yectables, agua, salina, dextrosa acuosa y soluciones de  
azúcar relacionadas, etanoles y glicoles, tales como pro-  
pileno glicol o polietileno glicol.

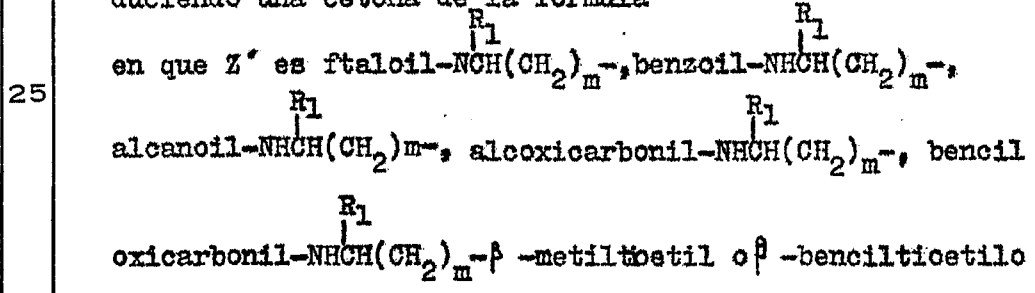
5 Los compuestos pueden ser administrados en la forma de una  
inyección de depósito o preparación de implante, que pue-  
de formularse de tal manera que permita una liberación sos-  
tenida del ingrediente activo. El ingrediente activo puede  
10 ser comprimido en píldoras o pequeños cilindros e implan-  
tarse de modo subcutáneo o intramuscularmente como inyeccio-  
nes de depósito o implantes. Los implantes pueden emplear  
materiales inertes, tales como polímeros biodegradables o  
siliconas sintéticas, por ejemplo, Silastic, goma de sili-  
15 cona fabricada por la Dow-Corning Corporation.

( PROCEDIMIENTO A ).

Los compuestos de la fórmula general I, en que Z  $\beta$  -metil-  
tioetilo,  $\beta$  -benciltioetilo o

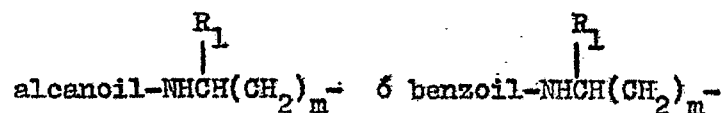


y en que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno, se preparan re-  
duciendo una cetona de la fórmula



30 e Y y R<sub>1</sub> tienen los significados definidos en la fórmula

1 general I con la condición de que, cuando Y es  $F_3C-$ , Z' es otro que  $\beta$ -metiltioetilo



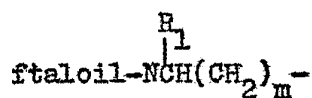
5 al correspondiente alcohol que es tratado con un equivalente de una imida, tal como ftalimida, succinimida o maleimida, 1,1 equivalentes de una fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina o trialquilfosfina tal como tri-n-butilfosfina y 1,1 equivalentes de dietil azodicarboxilato en  
10 un disolvente adecuado, tal como éteres, por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano o p-dioxano, benceno o dimetoxietano a alrededor de 0° hasta 100°C, preferentemente  
15 alrededor de 25°C durante alrededor de 1/2 hora hasta 24 horas, bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón e hidrolizando el derivado imido, así obtenido, a la amina libre.

20 La reducción de las cetonas de la fórmula IV al correspondiente alcohol se consigue químicamente usando, por ejemplo, de 1 a 10 equivalentes de un reactivo reductor de hidruro de metal, tal como borohidruro de litio, borohidruro de sodio, cianoboro-hidruro de sodio o hidruro de litio aluminio, borano o dimetiltioborano o catalíticamente usando, por ejemplo, níquel de Raney, rodio, paladio  
25 sobre carbón vegetal, óxido de platino. En general el

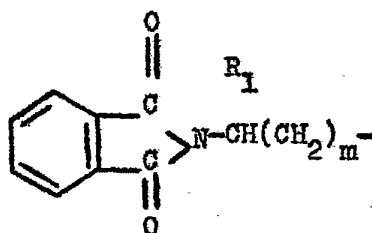
1 tiempo de reacción varía desde alrededor de 10 minutos  
hasta 24 horas y la temperatura varía desde alrededor de  
-40°C hasta 100°C dependiendo del reactivo reductor emplea-  
do. Cuando se emplee reducción química, el tiempo de rea-  
5 ción variará generalmente desde alrededor de 10 minutos  
hasta 24 horas con temperaturas variando desde alrededor  
de -40°C hasta 65°C. Disolventes adecuados para reducción  
química de compuestos de la fórmula general IV incluyen  
10 alcoholes inferiores, tales como metano o etanol ó éteres,  
tales como dietil éter o tetrahidrofurano. Cuando se em-  
plee reducción catalítica, el tiempo de reacción variará  
desde alrededor de 1 hora hasta 24 horas, variando la tem-  
15 peratura de reacción desde alrededor de 25° hasta 100°C  
y la presión variará de 1 a 120 atmósferas. Disolventes  
adecuados para reducción catalítica de compuestos de la  
fórmula general IV incluyen alcoholes inferiores, por  
20 ejemplo, metanol o etanol, ácido acético o acetato de eti-  
lo. Se prefiere la reducción química.

La hidrólisis a la amina y para eliminar cualquier grupo  
protector de distal-amina se consigue utilizando un fuer-  
te ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido  
25 bromhídrico o ácido sulfúrico o un ácido orgánico, por  
ejemplo, ácido tolueno sulfónico o ácido trifluoroacético,  
en agua a temperatura de reflujo durante alrededor de 4  
a 48 horas o usando por ejemplo, de 1 a 3 equivalentes de  
30

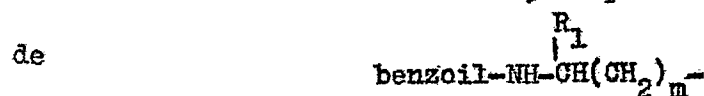
1 hidrazina, metilhidrazina o metilamina a una temperatura  
desde alrededor de 25°C hasta reflujo durante alrededor  
de 1 a 12 horas, seguido de tratamiento con un fuerte áci-  
do mineral o ácido orgánico según se describe arriba.  
5 Como se ha indicado arriba, tri-alquilfosfinas, tales co-  
mo tri-n-butilfosfina pueden emplearse en la reacción. El  
término de alquilo se adopta para que signifique un grupo  
alquilo teniendo de 1 a 10 átomos de carbono. Las tri-al-  
10 quilfosfinas son conocidas en la técnica o pueden obtenerse  
por procedimientos generalmente conocidos en la técnica.  
Según se usa en la fórmula general IV, el término-



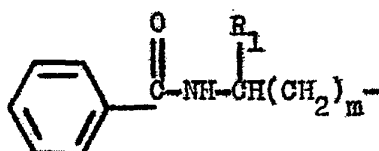
15 se adopta significando el grupo



20 en que m es el número entero 2 ó 3, y  $\text{R}_1$  tiene el signi-  
ficado definido en la fórmula I, adoptándose el término



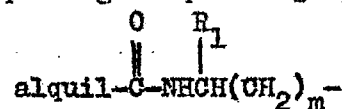
significando el grupo



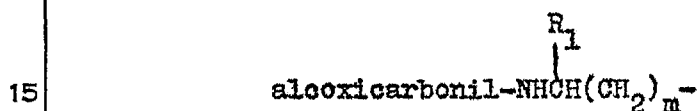
1 en que  $m$  es el número entero 2 ó 3 y tiene el significado  
definido en la fórmula I, el término de



5 se adopta para que signifique el grupo



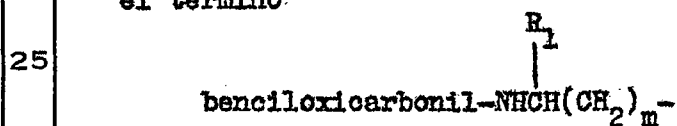
10 en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono  
y es recta o ramificada,  $m$  es el número entero 2 ó 3, y  
 $R_1$  tiene el significado definido en la fórmula general I,  
el término



15 se adopta para que signifique el grupo



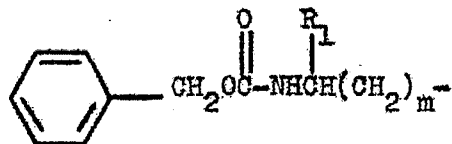
20 en que la mitad alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono  
y es recta o ramificada,  $m$  es el número entero 2 ó 3 y  
 $R_1$  tiene el significado definido en la fórmula general I,  
el término



25 se adopta para que signifique el grupo

30

1



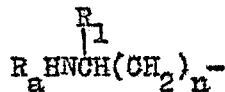
5

en que m es el número entero 2 ó 3 , y R<sub>1</sub> tiene el significado definido en la fórmula I. Los términos β -metiltioetilo y β -benciltioetilo, según se usan en la fórmula general IV, son los mismos definidos en la fórmula general I.

10

(PROCEDIMIENTO B)

Los compuestos de la fórmula general I, en que Z es β -metiltioetilo, β -benciltioetilo ó



15

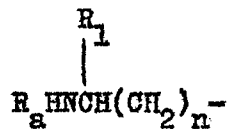
en que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno y n es el número entero 2 ó 3, también pueden prepararse tratando una cetona de la fórmula IV con amoniaco o una sal de amoniaco, de un ácido mineral u orgánico, ilustrativamente cloruro de amonio, acetato de amonio, bromuro de amonio o nitrato de amonio y un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio o cianoborohidruro de litio en un disolvente adecuado, por ejemplo, alcoholes inferiores tales como metanol o etanol, acetonitrilo, dimetoxietano, éteres tales como p-dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano o dimetilformamida durante alrededor de 1 hora hasta 3 días a una temperatura de alrededor de 0° a 100°C, preferentemente a

30

1 alrededor de 25°C y un pH de alrededor de 6 a 8, seguido de hidrolisis para eliminar cualquier grupo protector de distal amina.

5 La hidrolisis para eliminar cualquier grupo protector de distal amina se consigue usando un fuerte ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico o un ácido orgánico, por ejemplo, ácido tolueno sulfónico o ácido trifluoroacético, en agua, a temperatura de reflujo durante alrededor de 4 a 48 horas o usando, 10 por ejemplo, 1 a 3 equivalentes de hidrazina, metilhidrazina o metilamina, a una temperatura de alrededor de 25°C hasta reflujo, durante alrededor de 1 a 12 horas, seguido 15 de tratamiento con un fuerte ácido mineral o un ácido orgánico, según se ha descrito arriba.

Los compuestos de la fórmula general I, en que Z es  $\gamma$ -guanidinopropilo, se preparan del correspondiente derivado en que Z es



en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, es decir el compuesto



en que Y tiene el significado definido en la fórmula I, X<sub>1</sub> es halógeno, por ejemplo, cloro, y R<sub>1</sub> tiene el significado definido en la fórmula I, con la condición de que 30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

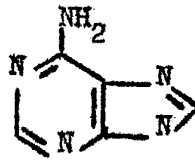
cualquier grupo amino libre esté protegido adecuadamente, por ejemplo, con benciloxicarbonilo, por tratamiento con una sal de alquilisotiuronio, por ejemplo, hidrobromuro de etilisotiuronio, por procedimientos generalmente conocidos en la técnica; por ejemplo, Organic-Synthesis, III, p. 440 (1955). La reacción se efectuó en presencia de una base, tal como hidróxido sódico acuoso o hidróxido potásico acuoso, a un pH de alrededor de 10, a una temperatura de alrededor de 25°C durante alrededor de 6 a 60 horas, después de lo cual la mezcla de reacción es neutralizada con ácido clorhídrico concentrado y el producto es aislado. Cuando sea apropiado, se eliminan los grupos protectores por hidrólisis, por ejemplo, por tratamiento con HBr en dioxano. La preparación de compuestos de la fórmula V se describirá más abajo.

Los compuestos de la fórmula I, en que Z es S-(5'-desoxiadenosil-5'-il)-S-metiltioetilo y R<sub>D</sub> es hidrógeno se preparan tratando, durante alrededor de 1 hora, el correspondiente compuesto, en que Z es β-benciltioetil, es decir, el compuesto

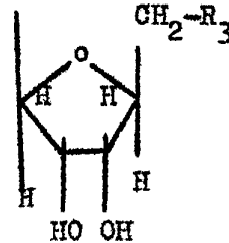


con amida de sodio o amida de litio en amoniaco líquido, seguido de la adición de metal de sodio o litio finamente dividido hasta que persista el color azul y haciendo rea-

1 ccionar la así obtenida sal de di-metal con 5-p-tolueno-  
sulfoniladenosina, 5-bromoadenosina o 5-cloroadenosina te-  
niendo la estructura opcionalmente protegida como 2', 3' -  
isopropilideno



Fórmula VII



5  
10  
15  
20  
en que  $R_3$  es p-toluenosulfonilo, cloro o bromo, durante  
alrededor de 2 horas en amonfaco líquido seguido de hidro-  
lisis ácida y tratamiento con yoduro de metilo en disol-  
ventes ácidos, tales como ácido fórmico, ácido acético,  
ácido trifluoroacético o ácido cloroacético o mezclas de  
los mismos. Los compuestos de la fórmula VII pueden ser  
obtenidos de adenosina por procedimientos bien conocidos  
en la técnica.

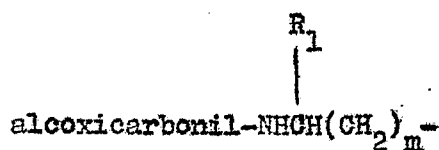
25  
30  
Es evidente de lo que precede, que ciertos compuestos  
de la fórmula general I, en que  $R_a$  es otro que hidrógeno  
se forman en el mismo laboratorio. En el PROCEDIMIENTO A,  
la hidrolisis puede conseguirse por tratamiento con ácido  
o por tratamiento con hidrazina, fenilhidrazina & metila-  
mina, seguido de tratamiento con ácido. El tratamiento con  
hidrazina, fenilhidra-zina o metilamina solo, es decir, la

1 supresión de la subsiguiente hidrólisis ácida, cuando Z' representa



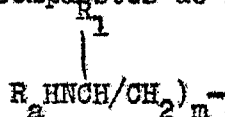
5

o



10

da por resultado compuestos de la fórmula I, en que Z es

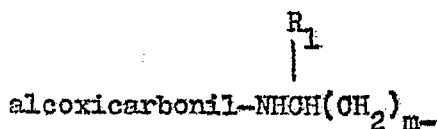


15

en que R<sub>a</sub> es alquilcarbonilo, en que la mitad alquilo es recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxicarbonilo en que la mitad alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada respectivamente.

20

Similarmente cuando en el PROCEDIMIENTO B, Z' representa el grupo



25

y la etapa de hidrólisis se suprime, se obtienen compuestos de la fórmula I, en que R<sub>a</sub> es alcoxicarbonilo, en que la mitad alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada,

30

En lo que sigue se describe la preparación de compuestos de la fórmula general I, otros que los compuestos

1

en que Z es  $\gamma$ -guanidonopropilo, en que  $R_a$  y/o  $R_b$  son otros que hidrógeno, es decir, compuestos de la fórmula general I, en que Z es  $\beta$ -metiltioetilo y  $R_b$  es otro que hidrógeno y compuestos en que Z es

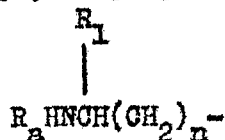
5



10

en que alguno o ambos  $R_a$  y  $R_b$  son otros que hidrógeno, incluyendo compuestos de la fórmula V. La siguientes descripción es aplicable a todos los arriba citados compuestos, sin embargo, al preparar compuestos en que Z es

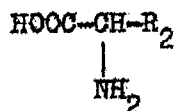
15



20

es necesario proteger uno u otro de los grupos amino antes del tratamiento con el respectivo apropiado, es decir, haluro ácido o anhídrido, haloformato de alquilo o ácido de la fórmula

25

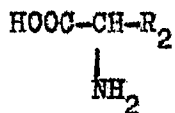


30

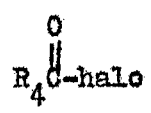
o su anhídrido según se describe abajo, para dar compuestos, en que alguno de  $R_a$  y  $R_b$  es otro que hidrógeno o ambos  $R_a$  y  $R_b$  son otros que hidrógeno y son diferentes, como sigue: cuando  $R_a$  es hidrógeno y  $R_b$  es otro que hidrógeno, el grupo amino, al que está enlazada  $R_a$  es protegido, como un

1 ftalimido derivado, tratando el correspondiente derivado  
en que  $R_a$  es hidrógeno, con una carbalcoxiftalimida en  
que la mitad alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por  
ejemplo, carbetoxtalimida en un disolvente, tal como  
5 éter o un alcohol inferior, tal como metanol, durante 1/2  
a 3 horas a alrededor de 0° hasta 50°C, seguido de extra-  
cción con ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, antes del  
tratamiento con el apropiado reactivo, abajo descrito para  
10 dar compuestos, en que  $R_b$  es otro que hidrógeno. El grupo  
ftalimida subsiguientemente es eliminado por tratamiento  
con hidrazina en un alcohol inferior como disolvente, tal  
como metanol a alrededor de 50° hasta 100°C durante alre-  
15 dedor de 1 a 4 horas. Los compuestos, así obtenidos, es  
decir, compuestos en que  $R_a$  es hidrógeno y  $R_b$  es otro que  
hidrógeno, puede tratarse con los reactivos apropiados  
abajo descritos para dar compuestos en que  $R_a$  y  $R_b$  son  
20 ambos otros que hidrógeno y pueden ser iguales o diferentes.  
Al preparar compuestos, en que  $R_a$  es otro que hidrógeno  
y  $R_b$  es hidrógeno, el grupo amino, al que está enlazado  
 $R_b$  es protegido, por ejemplo, con un grupo benciloxicar-  
25 bonilo por tratamiento del correspondiente derivado, en  
que  $R_b$  es hidrógeno, con un haloformato de bencilo, tal  
como bencil cloroformato, antes del tratamiento con el  
apropiado reactivo abajo descrito, para dar compuestos,  
30 en que  $R_a$  es otro que hidrógeno. El grupo benciloxi es

1 eliminado subsiguientemente por hidrólisis ácida, por ejem-  
plo, por tratamiento con HBr en dioxano. Naturalmente, com-  
puestos de la fórmula I, en que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son iguales, pue-  
den obtenerse tratando el correspondiente derivado, en  
5 que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno, con el apropiado ha-  
luro o anhídrido ácido, haloformato de alquilo o ácido de  
la fórmula



10 o su anhídrido según se describirá más abajo.  
Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> es  
alquilcarbonilo, en que la mitad alquilo es recta o rami-  
15 ficada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se preparan tra-  
tando los correspondientes derivados, en que R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> es  
hidrógeno, y está adecuadamente protegido ó R<sub>b</sub> es otro que  
hidrógeno, según se describe aquí más arriba, con un haluro  
20 ácido de la fórmula

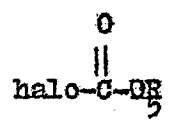


25 en que halo es un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o  
bromo y R<sub>4</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado, tienien-  
do de 1 a 4 átomos de carbono o un anhídrido ácido apro-  
piado, en agua, en presencia de una base, tal como hidróxido  
de sodio o borato de sodio a una temperatura de alrededor  
de 0° a 25°C, durante alrededor de 1/2 hora hasta 6 horas.

30 Cuando los grupos protectores apropiados se eliminan, como se

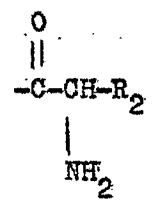
1 describe aquí arriba, por tratamiento con hidrazina o ácido.

Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> es alcoxycarbonilo, en que la mitad alcoxi es recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se preparan tratando el correspondiente derivado, en que R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> es hidrógeno o está adecuadamente protegido ó R<sub>b</sub> es otro que hidrógeno según se describe arriba, con un haloformato de alquilo de la fórmula



15 en que halo es un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo y R<sub>5</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, en agua, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico o borato sódico a una temperatura de alrededor de 0° a 25°C, durante alrededor de 1/2 hora a 6 horas, cuando los grupos protectores apropiados son eliminados según se ha descrito <sup>aquí</sup> arriba, por tratamiento con hidrazina o ácido.

Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> es



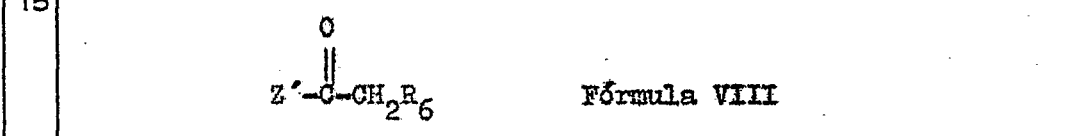
1 en que R<sub>2</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o  
 ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidro-  
 xibencilo, se preparan tratando el correspondiente deri-  
 vado en que R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> es hidrógeno o está adecuadamente pro-  
 5 tegido o p-hidroxibencilo se preparan tratando el corres-  
 pondiente derivado, en que R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> es hidrógeno o está ade-  
 cuadamente protegido o R<sub>b</sub> es otro distinto a hidrógeno se-  
 gún se describe aquí arriba, con un ácido de la fórmula



o uno de sus anhídridos, en que el grupo amino está pro-  
 tegido con un adecuado grupo bloqueador, tal como benci-  
 15 loxicarbonilo o terciario-butoxicarbonilo, y R<sub>2</sub> tiene el  
 significado definido aquí arriba, en un éter, tal como te-  
 trahidrofurano o dioxano, cloruro de metileno o cloroformo  
 y en presencia de un agente deshidratante, tal como dici-  
 20 clohexilcarbodiimida, cuando se emplee el ácido libre, a  
 una temperatura desde alrededor de 0° a 35°C durante al-  
 rededor de 1 a 12 horas, seguido de hidrólisis ácida y de  
 base y, cuando sea apropiado, tratamiento con hidrazina para  
 25 eliminar los grupos protectores.

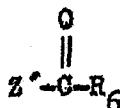
Los isómeros ópticos individuales de los compuestos de la  
 fórmula I, en que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno, pue-  
 den resolverse protegiendo el distal de amina al grupo ha-  
 30 lometilo como un derivado de ftalimido usando carbalcoxi-

1 ftalimidato, en que la mitad alcoxi es, por ejemplo, un  
grupo alcoxi recto o ramificado inferior teniendo de 1 a  
4 átomos de carbono, en un éster o alcohol inferior y usan-  
do una sal de ácido (+) ó (-) binaftilfosfórico por el mé-  
5 todo de R. Viterbo y otros, Tetrahedron Letters 48 4617  
(1971) o usando ácido (+) camfor-10-sulfónico, seguido de  
tratamiento con hidrazina. Los isómeros ópticos individua-  
les de compuestos, en que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es otro que  
10 H, pueden obtenerse según se ha descrito aquí para el ra-  
cemato solo partiendo, de la amina resuelta o del derivado  
ftalimida resuelto. Los compuestos de la fórmula general  
IV en que Y es FCH<sub>2</sub>- se preparan tratando un compuesto de  
la fórmula



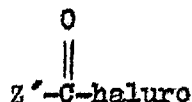
en que Z' tiene el significado definido en la fórmula IV  
20 y R<sub>6</sub> es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, por  
ejemplo, cloro, bromo o yodo, mesilato, tosilato, trifla-  
to o trifluoroacetato, con un reactivo apropiado fluorina-  
dor, tal como fluoruro de potasio, fluoruro de plata, fluo-  
25 ruro de cesio, fluoruro de talio, fluoruro de tetra-bu-  
tilamónio en un disolvente adecuado, tal como dimetoxie-  
tano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etileno glicol,  
acetonitrilo, acetona, benceno o fluoruro de hidrógeno a  
30 una temperatura desde alrededor de 0° a 200°C durante

1 alrededor de 2 a 48 horas. El grupo saliente  $R_6$  también pue-  
de ser un grupo diazo, en cuyo caso el reactivo fluorinador  
empleado es fluoruro de hidrógeno /piridina. Un disolvente  
adecuado para la reacción, en que  $R_6$  es un grupo diazo, son  
5 disolventes apróticos, tales como dietil éter, tetrahidro-  
furano y pentano y el tiempo de reacción varía desde alre-  
dedor de 30 minutos a 24 horas a una temperatura de alre-  
dedor de  $-20^\circ$  hasta  $65^\circ\text{C}$ . Ilustrativamente, un compuesto:  
10 de la fórmula



según se define arriba, en que  $R_6$  es un grupo diazo en un  
15 disolvente aprótico adecuado, se añade a una solución de  
fluoruro de hidrógeno/piridina enfriada a  $-10^\circ\text{C}$ . La mezcla  
de reacción se agita vigorosamente a  $-10^\circ\text{C}$  durante 1 hora,  
después a alrededor de  $25^\circ\text{C}$  durante 2 horas, después se ver-  
20 tió sobre hielo. La fase orgánica se separó, lavó con base  
por ejemplo, bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de  
magnesio y se concentró al vacío para procurar un apropia-  
do derivado de fluorometil cetona de la fórmula IV.

25 Los derivados de diazo cetona es decir, los compuestos de  
la fórmula VIII, en que  $R_6$  es un grupo diazo, pueden ob-  
tenerse del correspondiente haluro ácido, es decir, un  
compuesto de la fórmula



1 en que el haluro puede ser, por ejemplo, cloruro y Z<sup>1</sup> tiene  
el significado en la fórmula IV añadiendo lentamente di-  
cho haluro ácido en un disolvente aprótico tal como dietil  
éter, tetrahidrofurano pentano, hexano, benceno, dimeto-  
5 xietano o dioxano a una solución de diazometona enfriada a  
alrededor de -40° hasta 20°C en éter, seguido de vigorosa  
agitación a alrededor de 25°C durante alrededor de 1 a 24  
horas. El así obtenido derivado de diazo cetona puede ser  
10 aislado por procedimientos normalizados, por ejemplo, eva-  
poración del disolvente con purificación por recristaliza-  
ción o cromatografía o puede tratarse sin aislamiento con  
un apropiado reactivo fluorador, según se ha descrito  
arriba.

15 El apropiadamente sustituido derivado de diazo cetona  
arriba descrito, también puede usarse para preparar com-  
puestos de la fórmula VIII, en que R<sub>G</sub> es, por ejemplo, ha-  
lógeno, mesilato, tosilato, triflato o trifluoroacetato  
20 por procedimientos generalmente conocidos en la técnica.  
Para obtener compuestos de la fórmula general VIII, en  
que R<sub>G</sub> es halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, el co-  
rrespondiente compuesto de la fórmula VIII, en que R<sub>G</sub> es  
25 un grupo diazo, en un adecuado disolvente aprótico, es  
tratado respectivamente con cloruro de hidrógeno acuoso,  
bromuro de hidrógeno acuoso o yoduro de hidrógeno acuoso.  
Para obtener compuestos de la fórmula VIII, en que R<sub>G</sub> es  
30

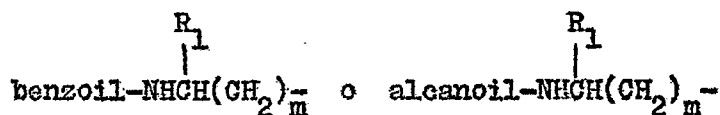
1 meñilato, tosilato, triflato o trifluoroacetato, el corres-  
 pondiente derivado de diazo cetona, es decir, un apropiado  
 compuesto de la fórmula general VIII, en que R<sub>6</sub> es un gru-  
 po diazo en un disolvente aprótico adecuado, es tratado con  
 5 ácido sulfúrico diluido para dar el correspondiente deri-  
 vado de bencil metanol cetona, que se esterifica con un  
 cloruro ácido apropiado o anhídrido ácido de ácido metano-  
 sulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido trifluorometil-  
 sulfónico ó ácido trifluoroacético.

Los haluros ácidos, es decir, compuestos de la fórmula



15 según se ha descrito arriba, son conocidos en la técnica  
 o se obtienen de los correspondientes ácidos que son co-  
 nocidos en la técnica, por ejemplo, por tratamiento del  
 ácido apropiado con cloruro de tionilo en un disolvente  
 aprótico, tal como dietil-éter, tetrahidrofurano, benceno  
 20 o diclorometano a una temperatura, que alcanza desde al-  
 rededor de 0°C a temperatura de reflujo del disolvente,  
 durante alrededor de 1 a 24 horas, o tratamiento del áci-  
 do apropiado con cloruro de oxalilo en un disolvente apró-  
 tico, según se ilustra arriba, a una temperatura de alre-  
 dedor de 0°C a 40°C durante alrededor de 1 a 24 horas.

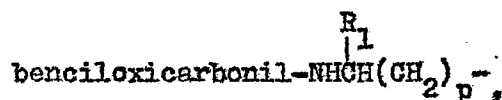
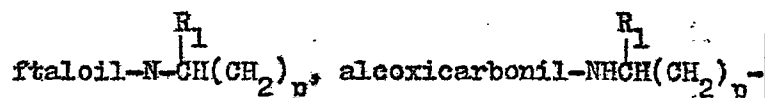
25 Los compuestos de la fórmula general IV en que Y es FCH<sub>2</sub>-  
 y Z' es otro que  
 30



también pueden obtenerse tratando un compuesto de la fórmula



en que  $\text{Z}_2$  es

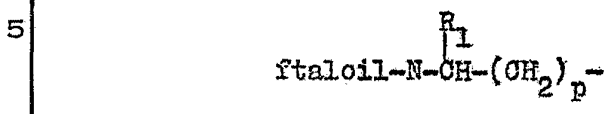


en que  $p$  es un número entero 2 ó 3 y  $\text{R}_1$  es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono bajo la condición de que, cuando  $\text{R}_1$  es otro que hidrógeno,  $p$  es 2,  $\beta$ -metiltioetilo o  $\beta$ -benciltioetilo y  $\text{R}_7$  es halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, mesilato o tosilato con trifenilfosfina o tri-(inferior)-alquilfosfina, por ejemplo, tri- $n$ -butilfosfina en un disolvente tal como hidrocarburo, por ejemplo benceno o tolueno o alcoholes inferiores, tales como metanol o etanol o acetonitrilo, tetrahidrofurano, dietil éter o dimetoxietano a alrededor de 25°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, durante alrededor de 10 minutos hasta 48 horas. Al enfriar se forma un precipitado, que se lavó con disolvente y se recristalizó usando, por ejemplo, etil acetato, acetonitrilo o un alcohol inferior,

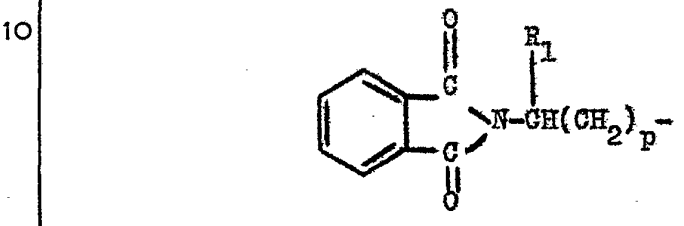
1 por ejemplo, metanol o etanol para dar la apropiada sal  
de fosfonio. La sal de trifenilfosfonio o trialquilfosfonio  
se añade al exceso (hasta 25%) de metal de sodio o litio  
5 disuelto en amoniaco líquido, al que se añadió una cantidad  
catalítica de un nitrato férrico con agitación durante al-  
rededor de 10 minutos hasta 3 horas, después de lo cual se  
evaporó el amoniaco bajo una atmósfera inerte, tal como ni-  
trógeno o argón. Un disolvente apropiado, tal como benceno,  
10 tolueno, dietil éter, tetrahidrofurano o dimetoxietano se  
añadió y se recogió el resultante metilidenofosforano sus-  
tituido. El metilidenofosforano fue tratado con un éster, tal  
como alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, npropilo,  
15 isopropilo ó n-butil éster de ácido monofluoroacético en  
un disolvente, tal como benceno, tolueno, dietil éter,  
tetrahidrofurano o dimetoxietano bajo una atmósfera iner-  
te, tal como nitrógeno o argón a una temperatura de al-  
20 rededor de 0°C hasta la temperatura de reflujo del disol-  
vente durante alrededor de 30 minutos hasta 24 horas, des-  
pués de lo cual la mezcla de reacción se concentró y des-  
tiló para dar la olefina, que fue tratada con ácido mine-  
25 ral acuoso, tal como ácido clorhídrico o bromhídrico o  
un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético o ácido  
p-tolueno sulfónico, usando un cosolvente, tal como te-  
trahidrofurano, dietil éter o benceno durante alrededor  
de 30 minutos hasta 24 horas a una temperatura desde al-

1 redador de 0°C hasta la temperatura de reflujo del disol-  
vente. La cantidad de ácido empleada puede variar desde  
una cantidad catalítica hasta ácido concentrado.

Tal como se usa en la fórmula general IX el término de



se adopta significando el grupo

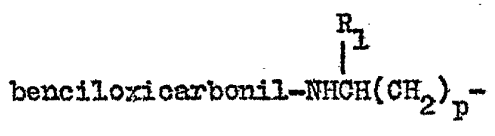


15 y el término  $\text{alcoxicarbonil-NH}\overset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$

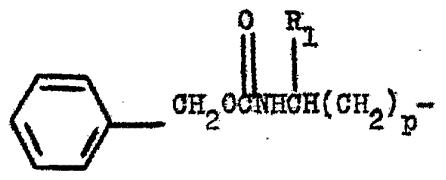
se adopta para que signifique el grupo



y el término

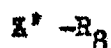


se adopta para significar el grupo



1 en que  $R_1$  y p tienen los significados definidos en la fórmula IX y alquilo es un grupo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Los compuestos de la fórmula general IV en que Y es  $F_2CH-$  se obtienen tratando (metilsulfonyl)metil tio metano ó (etilsulfonyl) metil tio etano con una adecuada base fuerte seguida de alquilación con un apropiado derivado de la fórmula



Fórmula X

10 en que  $Z'$  tiene el significado definido en la fórmula IV y  $R_3$  es halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, mesilato o tosilato, tratando el así formado derivado de sulfonilo  $Z'$  sustituido con una base fuerte adecuada, seguida de alquilación con un adecuado reactivo alquilizador halo-  
 15 metilhalo, seleccionado de clorodifluorometano, bromodifluorometano y difluoroyodometano seguido de hidrólisis con  
 20 ácido acuoso.

Adecuadas bases fuertes, que pueden emplearse para preparar los difluorometil sustituidos derivados de cetona, según se describe arriba, son ilustrativamente, hidruro de  
 25 sodio, acetiluro de dilitio, litio diisopropilamida, butil-litio, butóxido terciario de potasio, butóxido terciario de sodio butóxido terciario de litio, fenillitio, metillitio, amida de sodio, amida de litio o hidruro de potasio.  
 30

1 Las reacciones de alquilación descritas al preparar los  
derivados de difluorometil cetona, se realizaron en un di-  
solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, dietil éter,  
5 hexametilfosfortriamida, dimetilsulfóxido o benceno a una  
temperatura alcanzando desde alrededor de  $-78^{\circ}$  hasta  $65^{\circ}\text{C}$   
durante alrededor de 30 minutos hasta 24 horas. Una tem-  
peratura preferida para la etapa de alquilación de difluo-  
rometilo alrededor de  $40^{\circ}\text{C}$ . Los intermediarios alquiliza-  
dos de sulfínilo se aislaron enfriando con salmuera, se-  
10 guido de extracción, por ejemplo, con dietil éter, diclo-  
rometano o benceno.

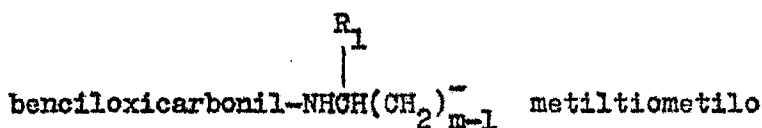
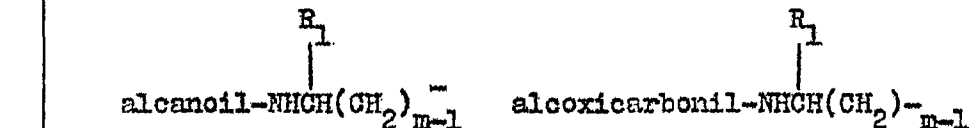
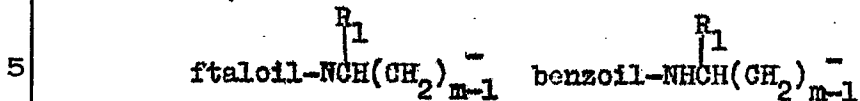
La hidrólisis de los derivados alquilizados de sulfínilo  
a la cetona se consiguió usando ácido mineral acuoso, tal  
15 como ácido clorhídrico, bromhídrico, perclórico o sulfú-  
rico en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetoni-  
trilo, dietil éter o benceno a alrededor de  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta  
20  $105^{\circ}\text{C}$  preferentemente alrededor de  $25^{\circ}\text{C}$  durante 30 minu-  
tos hasta 24 horas y con preferencia a alrededor de 2 ho-  
ras. Generalmente, 0,3 equivalentes de ácido mineral en  
1,5% de agua es lo que se emplea. Los ejemplos especifi-  
cos contenidos aquí, ilustran además la preparación de los  
25 derivados de difluorometil cetona de la fórmula IV.

Los compuestos de las fórmulas IX y X, en que  $R_7$  y  $R_8$   
son halógeno, son conocidos en la técnica o pueden prepa-  
rarse del apropiado derivado de ácido carboxílico de la  
30

1 fórmula



en que  $Z_4$  es

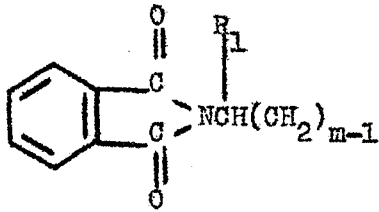


o benciltiometilo, cuyos ácidos son conocidos en la técnica o pueden obtenerse por procedimientos conocidos a partir de los correspondientes amino ácidos no protegidos, que son conocidos en la técnica o se obtienen fácilmente por procedimientos conocidos en la técnica. Los compuestos de las fórmulas IX y X en que  $R_7$  y  $R_8$  son mesilato o tosilato, pueden prepararse tratando los correspondientes derivados en que  $R_7$  o  $R_8$  son halógeno, con una sal de metal, por ejemplo, la sal de sodio o ácido metano sulfónico ó ácido p-tolueno sulfónico.

Según se usa en la fórmula XI, el término



1 se adopta significando el grupo



5

el término benzoil-NHCH(CH<sub>2</sub>)<sup>m-1</sup><sub>R1</sub>

se adopta significando el grupo



10

el término alcanoil-NHCH(CH<sub>2</sub>)<sup>m-1</sup><sub>R1</sub>

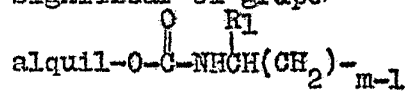
se adopta significando el grupo



15

el término alcoxicarbonil-NHCH(CH<sub>2</sub>)<sup>m-1</sup><sub>R1</sub>

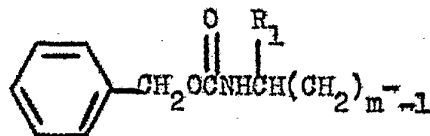
se adopta para significar el grupo



20

el término benciloxycarbonil-NHCH(CH<sub>2</sub>)<sup>m-1</sup><sub>R1</sub>

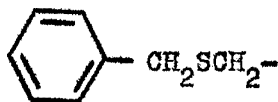
se adopta significando el grupo



30

1 el término metiltiométilo se adopta para significar el grupo  $\text{CH}_3\text{SCH}_2^-$ ; y el término benciltiométilo se adopta para significar el grupo

5



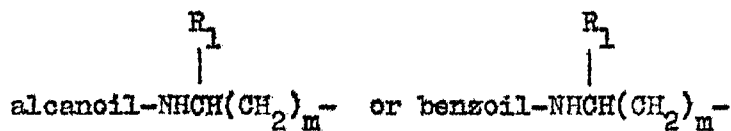
10

en que alquilo es un grupo recto o ramificado, teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, m es el número entero 2 ó 3, y  $\text{R}_1$  es hidrógeno o un grupo alquilo inferior teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, bajo la condición de que, cuando  $\text{R}_1$  es otro que hidrógeno, m es el número entero 2.

15

Los compuestos de la fórmula general IV en que Y es  $\text{F}_3\text{C}$  se preparan tratando un compuesto de la fórmula X, en que  $\text{R}_8$  es halógeno y  $\text{Z}'$  es otro que  $\beta$ -metiltioetilo

20



25

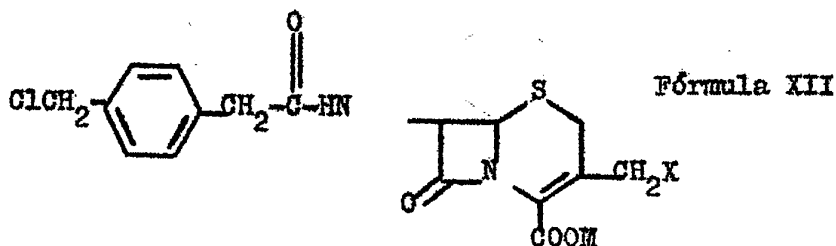
con difenilfosfina o una tri-(inferior) alquilfosfina, tal como tri-n-butilfosfina en un disolvente, tal como hidrocarburos, por ejemplo, benceno o tolueno o alcoholes inferiores, tal como metanol o etanol, o acetonitrilo, tetrahidrofurano, dietiléter o dimetoxietano a alrededor de 25°C a la temperatura de reflujo del disolvente durante alrededor de 10 minutos hasta 48 horas. Al enfriar se formó un precipitado, que se lavó con disolvente que se

30

1      recristalizó usando por ejemplo, etilacetato, acetonitrilo  
o un alcohol inferior para dar la apropiadamente sustitui-  
da Z' sal de fosfonio. La apropiada sal de trifenilfosfo-  
nio Z' sustituida o la sal de tri-(inferior) alquifosfo-  
5      nio se añadió a exceso (hasta 25%) de metal de sodio o li-  
tio, disuelto en amoniaco líquido, a lo que se añadió una  
cantidad catalítica de nitrato férrico, con agitación, du-  
rante alrededor de 10 minutos hasta 3 horas, después de lo  
10     cual se evaporó el amoniaco bajo una atmósfera inerte tal  
como nitrógeno o argón. Un disolvente apropiado, tal como  
benceno, tolueno, dietil éter, tetrahidrofurano o dimeto-  
xietano se añadió y se recogió el resultante metilideno-  
15     fosforano sustituido. El metilidenofosforano se trató con  
un éster, tal como un alquilo inferior, por ejemplo, meti-  
lo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butil éster de ácido  
trifluoroacético en un disolvente tal como benceno, tolu-  
20     eno, dietil éter, tetrahidrofurano o dimetoxietano bajo una  
atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón a una tempe-  
ratura de alrededor de 0°C a la temperatura de reflujo del  
disolvente durante alrededor de 30 minutos hasta 24 horas,  
25     después de lo cual se concentró la mezcla de reacción y  
se destiló para dar olefina, que fue tratada con ácido  
mineral acuoso tal como ácido clorhídrico o bromhídrico o  
un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético o ácido  
30     p-tolueno sulfónico, usando un cosolvente, tal como tetra-

1 hidrofurano, dietil éter o benceno durante alrededor de  
30 minutos hasta 24 horas a una temperatura desde alrede-  
dor de 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.  
La cantidad de ácido empleado puede variar desde una can-  
5 tidad catalítica al ácido concentrado.

Los compuestos de la fórmula general III se prepararon  
haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



15 en que X y M tienen los significados definidos en la fór-  
mula general III, cuyos compuestos fueron preparados se-  
gún se describe en la patente de EE.UU. 3.919.206 cuya  
20 patente está incorporada en la presente por referencia a  
ello, con un compuesto de la fórmula general I, en que  
cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno y el amino grupo distal  
al sustituyente Y es protegido con un adecuado grupo blo-  
25 queador tal como terciario-butoxicarbonilo.

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente, tal  
como un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol  
o isopropil alcohol, o dimetilsulfóxido, dimetilformamida  
30 o mezclas acuosas de estos disolventes. La temperatura

1 de reacción puede variar desde alrededor de 0° a 125°C y  
el tiempo de reacción puede variar desde alrededor de 1/2  
hora a 24 horas. Siguiendo de solvolisis, el grupo amino  
protector se suprimió por hidrólisis ácida y los produc-  
5 tos de cefalosporina fueron aislados por procedimientos  
convencionales.

El siguiente Ejemplo 1 ilustra el uso de un compuesto de  
la fórmula general I en que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son hidrógeno como un  
intermediario químico en la preparación de una cefalosporina  
10 rina de la fórmula III.

EJEMPLO 1.

Ácido 7-[ [ 4-(1-difluorometil-4-aminobutilaminometil)  
15 fenil ]-acetil ] amino ]-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-  
azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

Una mezcla de 1 gr. de ácido 3-acetiloximetil-7-[ [ 2-  
[ 4-(clorometil)fenil ] acetil ] amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabi-  
20 ciclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico y 1 gr. de 1-di-  
fluorometil-1,4-butanodiamina, en que el distal de amino  
grupo al sustituyente Y fue protegido con terciario-buto-  
ricarbonilo en 50 ml. de etanol fue agitado a 25°C durante  
24 horas, después de lo cual el disolvente fue suprimido  
25 dejando un residuo que fue tratado con ácido suave y cro-  
matografiado sobre gel de sílice usando benceno-acetona  
como eluyente para dar ácido 7-[ [ 2-[ 4-(1-difluorometil-  
4-aminobutilaminometil)fenil ]-acetil ] amino ]-3-acetiloximetil

30

1 8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

EJEMPLO 2

Una composición ilustrativa para cápsulas de gelatina dura es como sigue:

- 5 (a) 1-difluorometil-1,4-butanodiamina 20 mg.
- (b) Talco 5 mg.
- (c) Lactosa 90 mg.

10 La formulación fue preparada haciendo pasar los polvos secos de (a) y (b) a través de un tamiz de malla fina y mezclándolos bien. El polvo entonces se relleno en cápsulas de gelatina dura con un relleno neto de 115 mg. por cápsula.

EJEMPLO 3

15 Una composición ilustrativa para tabletas es como sigue:

- 20 (a) 1-fluorometil-1,5-pentanodiamina 20 mg.
- (b) Almidón 43 mg.
- (c) Lactosa 45 mg.
- (d) Estearato de magnesio 2 mg.

25 La granulación obtenida después de mezclar la lactosa con el compuesto (a) y parte del almidón y granulada con pasta de almidón, se secó, tamizó y mezcló con el estearato de magnesio. La mezcla se comprimió en tabletas pesando cada una 110 mg.

EJEMPLO 4

30 Una composición ilustrativa de una suspensión inyectable

1 es la siguiente ampolla de 1 ml. para una inyección, intramuscular

	<u>Peso por ciento</u>
5 (a) 1-difluorometil-3-metil-tio-propilamina	1.0
(b) Polivinilpirrolidona	0.5
(c) Lecitina	0.25
(d) Agua para inyección para completar	100.0

10 Los materiales (a) y (d) fueron mezclados, homogeneizados y rellenados en ampollado de 1 ml. que fueron cerradas y sometidas a un autoclave durante 20 minutos a 121°C. Cada ampolla contenía 10 mg. por ml. del nuevo compuesto (a).  
15 Los siguientes ejemplos ilustrarán ulteriormente los compuestos del invento.

EJEMPLO 5

Dihidrocloruro de 1-Fluorometil-1,4-butanodiamina.

20 (A). A una solución de 40 mmoles de diazometano en 110 ml. de éter, enfriado a 0°C y agitado magnéticamente, se añadió bajo nitrógeno a gotas, durante un periodo de 1 hora, una solución de 20 ml. de cloruro de 4-ftalimidobutirilo en 75 ml. de éter. Se continuó la agitación durante 1 hora  
25 a 25°C, después de lo cual la mezcla de reacción se añadió a una solución de 40 ml. de HF/ piridina preenfriada a 0°C. La mezcla heterogénea resultante se agitó a 25°C durante 1 1/2 horas y después se vertió sobre agua de hielo. La fase de éter se separó, lavó con una solución de  
30

1 bicarbonato, después con salmuera y se secó sobre sulfato  
de magnesio. La concentración del disolvente a presión re-  
ducida produjo un sólido, que fue recristalizado desde die-  
tiléter/pentano para dar fluorometil 3-ftalimidopropil ce-  
5 tona. Punto de fusión 92°C.

(B). A una solución de 550 mg. (2,2 mmoles) de fluorome-  
til 3-ftalimidopropil cetona en una mezcla de 5 ml. de te-  
trahidrofurano y 5 ml. de metanol, enfriada a -20°C, se  
10 añadió una solución de 0,8 mmol de boro-hidruro de sodio  
en una mezcla 5 ml. de tetrahidrofurano y 5 ml. de meta-  
nol, preenfriada a -20°C. La mezcla de reacción se agitó  
durante 15 minutos a -20°C y después se neutralizó con 2  
15 M HCl. Los disolventes fueron evaporados a presión reduci-  
da y el residuo se repartió entre agua y cloroformo. La  
fase orgánica se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de  
magnesio y concentró para dar un residuo, que fue recri-  
20 talizado desde tetrahidrofurano-dietiléter para procurar  
1-fluoro-5-ftalimido-2-pentanol. Punto de fusión 85°C. Una  
mezcla de 264 mg (1,05 mmol) de 1-fluoro-5-ftalimido-2-pen-  
tanol, 170 mg. (1,15 mmol) de ftalimida, 302 mg. (1,05 mmol)  
de trifenilfosfina y 201 mg. (1,15 mmol) de dietilazodi-  
25 carboxilato en 8 ml. de tetrahidrofurano se agitó bajo ni-  
trógeno durante 2 horas a 25°C. El disolvente se evaporó  
a presión reducida y el residuo se recibió en benceno. El  
material insoluble fue desechado y el residuo obtenido  
30

1 después de concentración del filtrado se recrystalizó des-  
de tetrahidrofurano-dietiléter para dar 1-fluorometil-1,4-  
butanodil-bis-ftalimida, punto de fusión 112°C. Una sus-  
5 pensión de 3,1 gr. de 1-fluorometil-1,4-butanodil-bis-fta-  
limida en 140 ml. de HCl concentrado se calentó a tempe-  
ratura de reflujo durante 3 días. El ácido ftálico, que  
se precipitó al enfriar a 4°C se separó por filtrado. El  
10 filtrado se concentró hasta alrededor de 20 ml. y se en-  
frió a 4°C. El ácido ftálico restante, que se separó fue  
filtrado separándose y el filtrado se concentró a presión  
reducida. El residuo fue tratado con 40 ml. de isopropil  
15 alcohol hirviente, tres veces y después se recrystalizó  
desde etanol absoluto para dar dihidrocloruro de 1-fluoro-  
metil-1,4-butanodiamina, punto de fusión 154°C.

Quando en el procedimiento del Ejemplo 5 (A) se sustituyó  
una cantidad apropiada de 5-ftalimidovaleril cloruro,  
20 4-ftalimido-valerilcloruro 6-n-butoxicarbonilaminocapril  
cloruro 3-metiltiopropil cloruro o 3-benciltiopropil clo-  
ruro por cloruro de 4-ftalimidobutirilo, se obtuvieron los  
siguientes compuestos de cetona:

25 fluorometil 4-ftalimidobutil cetona,

fluorometil 3-ftalimidobutil cetona,

fluorometil 3-n-butoxicarbonilaminobutil cetona,

fluorometil 2-metiltioetil cetona y

30 fluorometil 2-benciltioetil cetona.

EJEMPLO 6Difluorometil 3-ftalimidopropil cetona.

Una solución de 10 mmoles de  $\left[ \text{((etilsufonil)metil)-tio} \right]$ etano en 20 ml. de tetrahidrofurano se trato con 10 mmoles de hidruro de sodio a 25°C durante 2 horas, después de lo cual se añadieron 10 mmoles de N-(3-bromopropil)ftalimida en 5 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 25°C, después se enfrió con salmuera y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se seco sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar N-(4-etiltio-4-etilsulfinitilbutil)ftalimida. A una solución de 22 mmoles de N-(4-etiltio-4-etilsulfinitilbutil)ftalimida en 20 ml. de tetrahidrofurano se añadió bajo nitrógeno a 0°C una solución de litio diisopropilamida en 23 mmoles de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 25°C después se saturó con difluoroclorometano. Se continuó la agitación durante 2 horas a 40°C. Después de enfriar con salmuera la mezcla de reacción se extrajo con éter. La fase orgánica se decantó, lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar N-(4-etiltio-4-etilsulfonil-4-difluorometilbutil)ftalimida. A una solución de 30 mmoles de N-(4-etiltio-4-etilsulfinitil-4-difluorometilbutil)-ftalimida en 33 ml de acetonitrilo

1 se añadió a 0°C, 1,1 ml. de una solución acuosa al 70% de  
ácido perclórico. Después de agitar durante 2 horas a 0°C  
la mezcla de reacción se vertió en 60 ml. de agua, después  
se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con  
5 salmuera, secó, filtró y el filtrado se concentró a pre-  
sión reducida para procurar difluorometil 3-ftalimidopro-  
pil cetona.

10 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 6 se substituyó  
una cantidad apropiada de N-(4-bromobutil)ftalimida, N-  
(1-metil-3-bromopropil)butiramida, 2-metiltioetilbromuro  
o 2-benciltioetilbromuro, por N-(3-bromopropil)-ftalimida,  
se obtuvieron los siguientes compuestos de cetona:  
15 difluorometil 4-ftalimidobutil cetona,  
difluorometil 3-n-propilcarbonilaminobutil cetona,  
difluorometil 2-metiltioetil cetona y  
difluorometil 2-benciltioetil cetona.

20 EJEMPLO 7

Trifluorometil 3-ftalimidopropil cetona.

25 Una mezcla de 20 mmoles de N-(3-bromopropil)ftalimida y  
22 mmoles de trifenilfosfina en 50 ml. de benceno se ca-  
lentó a temperatura de reflujo durante 2 días. El sólido,  
que se separó al enfriar, fue filtrado, lavado con ben-  
ceno y secado a presión reducida para dar bromuro de 3-  
ftalimidopropil trifenilfosfonio. A una solución de 100 ml.  
30 de amoniaco líquido seco, se añadió sodio finamente divi-

1 dido (0,46 g. ó  $2 \times 10^{-2}$  M) y una cantidad catalítica de  
nitrato férrico. Cuando la solución azul de sodio se vol-  
vi6 gris, se añadieron 10 gr. de  $2 \times 10^{-2}$  M de bromuro de  
3-ftalimidopropiltrifenilfosfonio finamente pulverizado.  
5 Después de agitar durante 15 minutos, se evapor6 el amo-  
niaco bajo una corriente de nitr6geno. Al residuo se aña-  
dieron 100 ml. de benceno anh6dro y la solución se hizo  
hervir durante alrededor de 10 minutos bajo nitr6geno. El  
10 residuo s6lido se separ6 por filtraci6n y al filtrado con-  
tenido trifenilfosforano de 3-ftalimidopropilideno, li-  
bre de sal, se añadieron 6,6 gr. ó  $5 \times 10^{-2}$  M de etil tri-  
fluoroacetato. La mezcla de reacci6n se calent6 bajo tem-  
15 peratura de reflujo bajo nitr6geno durante 12 horas. La  
concentraci6n del disolvente dej6 un residuo, que fue des-  
tilado bajo alto vac6o para procurar 2-etoxi-1,1,1-trifluo-  
ro-5-ftalimidopent-2-eno. Una soluci6n de 3 gr. de 2-eto-  
20 xi-1,1,1-trifluoro-5-ftalimidopent-2-eno. en 50 ml. de  
6ter se trat6 con una soluci6n de 1 M de 6cido sulf6rico  
en 50 ml. de agua. La mezcla de reacci6n se agit6 durante  
1/2 hora a 25°C. La fase de 6ter se separ6, lav6 con sal-  
25 muera y se sec6 sobre sulfato de magnesio y se concentr6  
para dar trifluorometil 3-ftalimidopropil cetona.  
Cuando en el procedimiento del Ejemplo 7 se sustituy6 una  
cantidad apropiada de N-(4-bromobutil)ftalimida, N-(1-me-  
30 til-3-bromopropil)butiramida o 2-benciltioetil bromuro por

1 N-(3-bormopropil)ftalimida, se obtuvieron los siguientes  
compuestos de cetona:

trifluorometil 4-ftalimidobutil cetona,

trifluorometil 3-benciloxicarbonilaminobutil cetona,

5 trifluorometil 2-benciltioetil cetona,

Cuando en el procedimiento del ejemplo (5 (B) una apropia-  
da cantidad de

difluorometil 3-ftalimidopropil cetona,

10 difluorometil 4-ftalimidobutil cetona,

difluorometil 3-n-propilcarbonilaminobutil cetona,

difluorometil 2-metiltioetil cetona,

difluorometil 2-benciltioetil cetona,

15 fluorometil 4-ftalimidobutil cetona,

fluorometil 3-ftalimidobutil cetona,

fluorometil 3-n-butoxicarbonilaminopentil cetona,

fluorometil 2-metiltioetil cetona,

20 fluorometil 2-benciltioetil cetona,

trifluorometil 3-ftalimidopropil cetona,

trifluorometil 4-ftalimidobutil cetona,

trifluorometil 3-benciloxicarbonilaminobutil cetona o

25 trifluorometil 2-benciltioetil cetona,

se sustituye por fluorometil 3-ftalimidopropil cetona se

obtienen los siguientes productos respectivos

1-difluorometil-1,4-butanodiamina hidrocioruro

30 1-difluorometil-1,5-pentanodiamina hidrocioruro,

1	1-difluorometil-1,4-pentanodiamina hidrocioruro
	1-difluorometil-3-metiltiopropoamina hidrocioruro,
	1-difluorometil-3-benciltiopropoamina hidrocioruro,
	1-fluorometil-1,5-pentanodiamina hidrocioruro,
5	1-fluorometil-1,4-pentanodiamina hidrocioruro,
	1-fluorometil-1,4-hexanodiamina hidrocioruro,
	1-fluorometil-3-etiltiopropoamina hidrocioruro,
	1-fluorometil-3-benciltiopropoamina hidrocioruro,
10	1-trifluorometil-1,4-butanodiamina hidrocioruro,
	1-trifluorometil-1,5-pentanodiamina hidrocioruro,
	1-trifluorometil-1,4-pentanodiamina hidrocioruro, y
	1-trifluorometil-3-benciltiopropo amina hidrocioruro.
15	
20	
25	
30	

EJEMPLO 8

5'-desoxi-5'-[S-(3-difluorometil-3-aminopropil)-S-metil]  
tio/adenosina.

A 10 mmoles de amida de sodio en 200 ml. de amoniaco, se  
añadieron 10 mmoles de 1-difluorometil-3-benciltiopropano-  
amina. Después de 1 hora se añadió metal de sodio en pie-  
zas pequeñas hasta que persistiera el color azul durante 5  
minutos, después se añadieron 10 mmoles de 2', 3'-isopro-  
pilsno-5'-p-toluenosulfoniladenosina. Después de 2 ho-  
ras se dejó evaporar el amoniaco y el residuo restante  
fue tratado con ácido sulfúrico 1 M durante 48 horas a 25°C  
después de lo cual el pH fue ajustado a 6, y la solución  
se aplicó a una resina de intercambio de iones, KV-2NH<sub>4</sub><sup>+</sup>  
y después una columna de DEAE celulosa (OH<sup>-</sup>). El eluyente  
acuoso fue evaporado y el residuo recristalizado desde  
agua/etanol para dar 5'-desoxi-5'.

El derivado de adenosina se disolvió en una mezcla de 4 ml  
de ácido acético y 4 ml. de ácido fórmico, después de lo  
cual se añadió 1 ml. de metil yoduro. La mezcla se man-  
tuvo bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 días a 25°C,  
después los disolventes fueron separados a presión reduci-  
da a 25°C. El residuo resultante se disolvió en 8 ml. de  
HCl, 0,1 M y se añadió una solución saturada de sal de  
Reinecke. El precipitado resultante se recogió y trató con  
1,5 gr. de sulfato de plata en acetona a 25°C durante 36

1 horas. El residuo insoluble se separó por filtración y se lavó con metanol. Los filtrato combinados fueron concentra-  
dos a presión reducida para producir 5'-desoxi-5'-[S-(3-  
difluorometil-3-aminopropil)-S-(metil)tio]adenosina.

5 EJEMPLO 9

N'-(1-difluorometil-4-guanidinobutil)acetamida.

A una solución de 10 mmoles de N-(1-difluorometil-4-amino-  
butil)acetamida en 10 ml. de metanol y 10 ml. de agua se  
añadieron 20 mmoles de hidrobromuro de etil isotiouronio.  
10 El pH de la solución se mantuvo a 10 por la adición de hi-  
dróxido sódico solución 2 M, durante 48 horas a 25°C, des-  
pués de lo cual el metanol se evaporó y la solución acuosa  
se extrajo bien con diclorometano. La fase orgánica se se-  
có y evaporó para producir N-(1-difluorometil-4-guanidino-  
15 butil)acetamida.

Quando en el procedimiento arriba señalado se sustituyó  
una cantidad apropiada de bencil N-(1-difluorometil-4-ami-  
no-butil) carbamato, por N-(1-difluorometil-4-aminobutil)  
20 acetamida, se obtuvo bencil N-(1-difluorometil-4-guanidi-  
nobutil)carbamato, después de lo cual, después de tratamien-  
to con HBr en dioxano (20 ml. de una solución al 40% (w/w)  
25 durante 30 minutos a 28°C y seguido de una adición de éter  
produjo 1-difluorometil-4-guanidinobutilamina.

EJEMPLO 10

Dihidrobromuro de N-(4-fluorometil-4-aminobutil)-2-amino-

30

1 propionamida.

Una solución de 2 mmoles de N-(1-fluorometil-4-aminobu-  
til)encil carbamato en 4 ml. de diclorometano se trató con  
2 mmoles de N-carbobenzoxialanina en 2 mmoles de N,N'-di-  
5 diclohexilcarbodiimida durante alrededor de 15 horas a  
25°C, después de lo cual la solución se enfrió a 0°C y la  
dicrohexil-urea precipitada se separo por filtración.  
El filtrado se diluyó con 20 ml. de diclorometano y se la-  
10 vó con ácido clorhídrico 1 N, agua y bicarbonato sódico  
acuoso, después se seco y concentró. El residuo resultante  
se trató con 6 ml. de una solución al 40% (w/w) de bromi-  
ro de hidrógeno en dioxano a 25°C durante 30 minutos. Des-  
15 pués se diluyó con éter y se recogió el precipitado di-  
hidrobromuro N-(4-fluorometil-4-aminobutil)-2-aminopropio-  
namida.

EJEMPLO 11

20 Hidrobromuro de N-(4-fluorometil-4-aminobutil)acetamida.

Una solución de 2 mmoles de N-(1-fluorometil)-4-amino-bu-  
til)encil carbamato en 10 ml. de cloroformo se trató con  
2 mmoles de trietilamina, seguido de 160 mg. (2,1 mmoles)  
de acetil cloruro. Después de 1 hora a 25°C la solución  
25 se lavó con agua, ácido clorhídrico diluido y carbonato  
sódico acuoso, después se secó y concentró. El residuo re-  
sultante se trató con 6 ml. de solución al 40% (w/w). de  
bromuro de hidrógeno en dioxano durante 30 minutos a 25°C,  
30

1 después se añadió éter y el hidrobromuro precipitado de  
N-(4-fluorometil-4-aminobutil)acetamida se recogió.  
Cuando en el procedimiento arriba indicado una cantidad  
apropiada de etil cloroformato se sustituyó por cloruro  
5 de acetilo, se obtuvo N-(4-fluorometil-4-aminobutil)etil  
carbamato.

EJEMPLO 12

N-(1-fluorometil-4-aminobutil)acetamida.

10 Una solución de 1 mmoles de N-(4-Fluorometil)-4-aminobu-  
til)ftalimida en 10 ml. de cloroformo se trató con 1 ml.  
de trietilamina seguido de 78 mg. (1 mM) de cloruro de ace-  
tilo en 5 ml. de cloroformo. Después de 1 hora a 25°C la  
15 solución se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo  
resultante se disolvió en 10 ml. de etanol y se trató con  
60 mg. (1,1 mmoles) de hidrato de hidrazina a reflujo du-  
rante 2 horas, después de lo cual se evaporó el disolven-  
te. El residuo se trató con solución 1 N de hidróxido só-  
dico hasta que el sólido se disolviera, después se extrajo  
20 con diclorometano. La fase orgánica se secó y concentró  
para dar N-(1-fluorometil-4-aminobutil)-acetamida.

25 N-(4-fluorometil-4-aminobutil)ftalimida, usada en el pro-  
cedimiento arriba citado, se preparó como sigue. Una so-  
lución de 13,5 gr. (61,6 mM) de carbetoxtalimida en 70  
ml. de tetrahidrofurano se añadió a gotas a una solución  
30 de 61,6 mmoles de 1-fluorometil-1,4-butanodiamina en 30 ml.

1 de tetrahidrofurano en un baño de hielo. Después de comple-  
tar la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C,  
después se diluyó con éter y la solución se extrajo con  
5 ácido clorhídrico 1 N (3 x 100 ml.). La fase acuosa se la-  
vó varias veces con éter, después se concentró a sequedad,  
dejando un residuo que se recristalizó desde etanol para  
dar N-(4-fluorometil)-4-amino-butil)ftalimida HCl, que se  
convirtió en la base libre por procedimientos conocidos.  
10 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 12 se usó una can-  
tidad apropiada de etil cloroformato en lugar de cloruro  
de acetilo se obtuvo N-(1-fluorometil-4-aminobutil)etil  
carbamato.

15 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 12 se sustituyó una  
cantidad apropiada de bencil cloroformato por cloruro de  
acetilo, se obtuvo N-(1-fluorometil-4-aminobutil)bencil  
carbamato.

EJEMPLO 13

20 Dihidrobromuro de N-(1-fluorometil-4-aminobutil)-2-amino-  
propionamida.

25 Una solución de 2 mmoles de N-carbobenzoxialanina en 10 ml.  
de diclorometano se trató con 2 mmoles de trietilamina, se-  
guido de 2 mmoles de etil cloroformato. Después de 1 hora  
a 25°C la solución se trató con 2 mmoles de N-(4-fluoro-  
metil-4-aminobutil)ftalimida en 10 ml. de cloroformo y se  
30 mantuvo a 25°C durante 1 hora, después de lo cual la so-

1        lución se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y carbonato  
sódico acuoso, después se secó y concentró. El residuo se  
disolvió en 15 ml. de etanol y se trató con 100 mg. ( 2  
5        mmoles) de hidrato de hidracina a reflujo durante 2 horas  
después de lo cual se evaporó el disolvente. El residuo  
se trató con hidróxido sódico acuoso al 5% y se extrajo  
con diclorometano. La fase orgánica se secó y concentró  
y el residuo resultante se trató con 5 ml. de solución  
10        40% (w/w) de bromuro de hidrógeno en dioxano. Después de  
30 minutos a 25°C la mezcla se trató con éter y se reco-  
gió el dihidrobromuro precipitado de N-(1-fluorometil-4-  
aminobutil)-2-aminopropionamida.

15        EJEMPLO 14

Dihidrobromuro de 1-fluorometil-1,4-butileno-bis-2-amino-  
propionamida.

20        Una solución de 4 mmoles de N-carboenzotialanina en 10 ml  
de diclorometano se trató con 4 mmoles de trietilamina  
seguido de 4 mmoles de etil cloroformato. Después de 1 ho-  
ra a 25°C la solución se trató con 2 mmoles de 1-fluoro-  
25        metil-1,4-butanodiamina en 5 ml. de diclorometano. La so-  
lución se mantuvo a 25°C durante 1 hora, después se lavó  
con agua, se secó y concentró. El residuo resultante se  
trató con 6 ml. de una solución al 40% (w/w) de bromuro de  
30        hidrógeno en dioxano durante 30 minutos a 25°C, después se  
diluyó con éter. El precipitado se recogió para producir

1 dihidrobromuro de 1-fluorometil-1,4-butileno-bis-2-amino-propionamida.

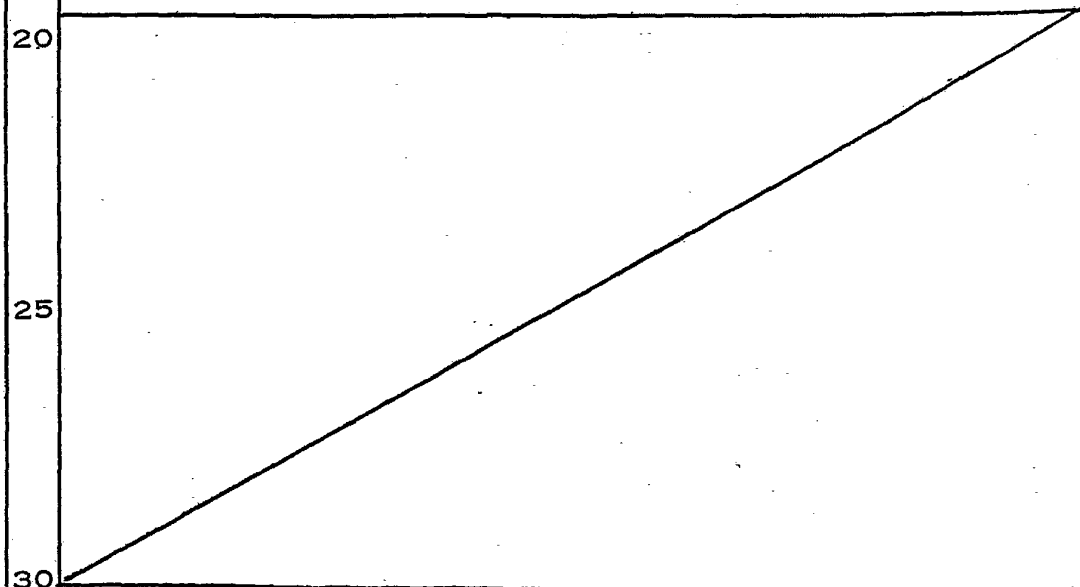
EJEMPLO 15

1-fluorometil-1,4-butileno-bis-acetamida.

5 Una solución de 4,5 mmoles de 1-fluorometil-1,4-butano-diamina en 50 ml. de éter conteniendo 0,91 gr. (9,0 mM) de trietilamina se trató con 0,7 g. (9,0 mM) de cloruro de acetilo. Después de 1 hora la solución de éter se lavó con salmuera se secó y evaporó para procurar 1-fluorometil-1,4-butileno-bis-acetamida.

10 Cuando en el arriba citado procedimiento se sustituyó una cantidad apropiada de etil cloroformato por cloruro de acetilo, se obtuvo dietil 1-fluorometil-1,4-butileno-bis-carbamato.

15 La presenta patente de invención recarará sobre las siguientes reivindicaciones.

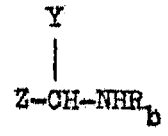


1

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de alfa-halometil derivados de aminas de la fórmula

5



en que Y es FCH<sub>2</sub>-, F<sub>2</sub>CH- ó F<sub>3</sub>C-, Z es β-metiltioetilo, β-benziltioetilo, S-(5'-desoxiadenosin-5' il)-S-metiltioetilo, S-(5'-desoxiadenosin-5' il)-S-metiltioetilo, γ-guanidinopropilo o R<sub>a</sub>HNCH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en que n es el

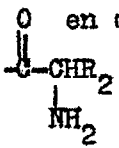
10

número entero 2 ó 3 y R<sub>1</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que, cuando R<sub>1</sub> es otro que hidrógeno, n es 2; cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno, alquilcarbonilo, en que la mitad al-

15

quilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recto o ramificada, alcoxicarbonilo, en que la mitad alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada o el grupo

20

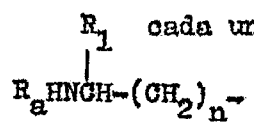


o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidroxibencilo, con las condiciones de que, cuando Z es β-benciltioetilo, o S-(5'-desoxiadenosin-5' il)-S-metiltioetilo, R<sub>b</sub> es hidrógeno, cuando Z es β-metiltioetilo, R<sub>b</sub> es hidrógeno, cuando Z es β-metiltioetilo, Y es otro que F<sub>3</sub>C- y cuando Z es

25

cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> pueden ser

30



1 iguales o diferentes; y sus sales e isómeros ópticos indi-  
viduales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por-  
que comprende las etapas de

(a) cuando Z es  $\beta$ -metiltioetilo,  $\beta$ -bencitioetilo ó

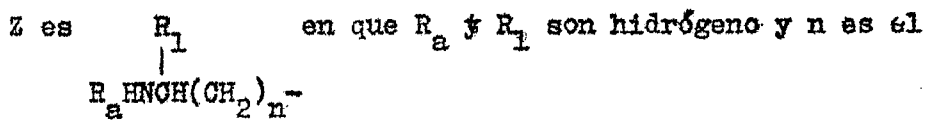
5 
$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ R_2 \text{ NHCH}(\text{CH}_2)_n - \end{array}$$
 y en que cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  es hi-  
drógeno, reducir una cetona de la fórmula 0

10 en que Z' es  $\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ \text{Z}' - \text{C} - \text{Y} \\ || \\ R_1 \end{array}$ , ftaloil- $\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ \text{NHCH}(\text{CH}_2)_m - \end{array}$ , benzoil- $\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ \text{NHCH}(\text{CH}_2)_m - \end{array}$ , al-  
noil- $\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ \text{NHCH}(\text{CH}_2)_m - \end{array}$ , alcóxicarbonil- $\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ \text{NHCH}(\text{CH}_2)_m - \end{array}$ , bencilóxicar-  
bonil- $\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ \text{NHCH}(\text{CH}_2)_m - \end{array}$ ,  $\beta$ -metiltioetilo o  $\beta$ -benciltioetilo, en  
que m es el número entero 2 ó 3, la mitad de alcanóilo tie-  
15 ne de 2 a 5 átomos de carbono y es recta o ramificada, la  
mitad alcóxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o  
ramificada e Y y  $R_1$  tienen los significados definidos ante-  
riormente, con la condición de que, cuando Y es  $\text{F}_3\text{C}$ - Z' es  
20 otro que  $\beta$ -metiltioetilo,

$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ \text{alcanóil-NHCH}(\text{CH}_2)_m - \end{array}$$
 ó 
$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ \text{benzoil-NHCH}(\text{CH}_2)_m - \end{array}$$
, al corres-  
pondiente alcohol que es tratado con un equivalente de una  
imida apropiada, 1,1 equivalentes de una apropiada fosfi-  
25 na y 1,1 equivalentes de dietil azodicarboxilato en un di-  
solvente adecuado a alrededor de 0° a 100°C durante alre-  
dedor de 1/2 hora hasta 24 horas bajo una atmósfera inerte,  
seguido de hidrólisis a la amina, o tratar el arriba des-

1 crito derivado de cetona con amoniaco o una sal de amonio  
 de un ácido mineral u orgánico y un adecuado agente reductor  
 químico en un apropiado disolvente, durante alrededor de 1  
 hora hasta 3 días, a una temperatura de alrededor de 0°  
 5 hasta 100°C y un pH de alrededor de 6 a 8, seguido de hidro-  
 lisis, cuando sea apropiado para separar algún grupo protec-  
 tor de amina;

(b) cuando Z es  $\gamma$ -guanidinopropilo, tratar una sal mine-  
 10 ral de un compuesto de la reivindicación presente, en que

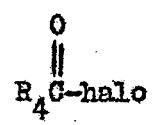


15 número entero 2, con la condición de que cualquier grupo  
 amino libre esté adecuadamente protegido con una apropia-  
 da sal de alquilisotiocuronio en presencia de una base a un  
 pH de alrededor de 10 y una temperatura de alrededor de  
 20 25°C durante alrededor de 6 a 60 horas, seguido de neutra-  
 lización e hidrolisis ácida, cuando sea apropiado para  
 eliminar cualquier grupo protector;

(c) cuando Z es S-(S'-desoxiadenosin-5'-il)-S-metil-tioe-  
 25 tilo tratar durante alrededor de 1 hora el correspondiente  
 derivado en que Z es  $\beta$ -benciltioetilo, con amida de sodio  
 o amida de litio en amoniaco líquido, seguido de la adi-  
 ción de metal de sodio hasta que persista el color azul y  
 30 hacer reaccionar la sal de di-metal, así obtenida, con la

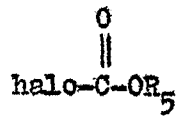
1 5-p-toluenosulfonil-, 5-bromo ó 5-cloro adenosina, opcio-  
 nalmente protegida como el derivado de 2', 3'-isopropili-  
 deno durante alrededor de 2 horas en amoniaco líquido, se-  
 guido de hidrólisis ácida y tratamiento con metil yoduro  
 5 en disolventes ácidos;

(d) cuando R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es alquylcarbonilo, en que la mitad de  
 alquilo es recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de  
 carbono, tratar el correspondiente derivado, en que R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub>  
 10 es hidrógeno, con un haluro ácido de la fórmula



en que halo es un átomo de halógeno y R<sub>4</sub> es un grupo alqui-  
 lo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, o un  
 15 apropiado anhídrido ácido, en agua en presencia de una ba-  
 se a alrededor de 0° a 25°C durante alrededor de 1/2 hora  
 hasta 6 horas;

(e) cuando R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> es alcóxicarbonilo, en que la mitad al-  
 coxi es recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de car-  
 bono, tratar el correspondiente derivado, en que R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub>  
 es hidrógeno o está adecuadamente protegido o R<sub>b</sub> es otro  
 25 que hidrógeno, con un alquylformato halo de la fórmula

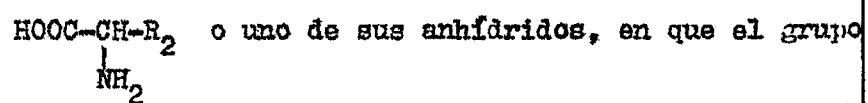


en que halo es un átomo de halógeno y R<sub>5</sub> es un grupo alquilo

1 recto o ramificado teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, en  
agua en presencia de una base, a alrededor de 0° hasta 25°C  
durante 1/2 hora hasta 6 horas;

5 (f) cuando R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> es  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-CH-R_2 \\ | \\ NH_2 \end{matrix}$ , en que R<sub>2</sub> tiene el signi-

ficado arriba definido, tratar el correspondiente deriva-  
do, en que R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> es hidrógeno o está adecuadamente pro-  
tegido o R<sub>b</sub> es otro que hidrógeno, con un ácido de la fór-  
mula



amino está adecuadamente protegido y R<sub>2</sub> tiene el signifi-  
15 cado arriba definido, en un adecuado disolvente y en pre-  
sencia de un agente deshidratante, cuando se emplea el  
ácido libre a alrededor de 1 a 12 horas, seguido de hidro-  
lisis de base;

20 (g) cuando se desea una sal farmacéuticamente aceptable  
hacer reaccionar el compuesto así obtenido, con un adecua-  
do ácido farmacéuticamente aceptable.

25 2.- Procedimiento para la obtención de alfa-halometil de-  
rivados de amina".

Según se describe y reivindica en la presente memoria des-  
criptiva, que consta de 69 hojas de texto, foliadas y es-

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

22 AGO. 1978

CARLOS FOER  
P. P.

Fdo. Alfonso Sánchez