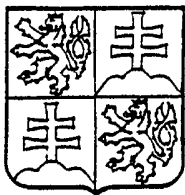


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 04111-91.E

(13) A3

(22) 27.12.91

(32) 13.12.88

(31) 88/3841881

(33) DE

(40) 17.06.92

5(51) C 07 H 19/167,
A 61 K 31/52,
31/70

(71) SANDOZ LTD., Basle, CH

(72) Gadiant Fulvio dr., Birsfelden, CH

(54) Adenosinové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto deriváty obsahující

(57) 6-alkenyl-, alkynyl-, cykloalkyl-, aryl- nebo aralkyl-2'-O-alkyladenosinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají specifické významy uvedené v nároku 1, způsob přípravy těchto derivátů a jejich použití pro léčení zvýšeného krevního tlaku, pro koronární vazodilataci, pro ochranu cévního endotelu a pro snížení hladiny lipidů v krvi.

PRÍL.	ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	003825	23. 1. 92
-------	----------------------------------	--------	-----------

4111-91.

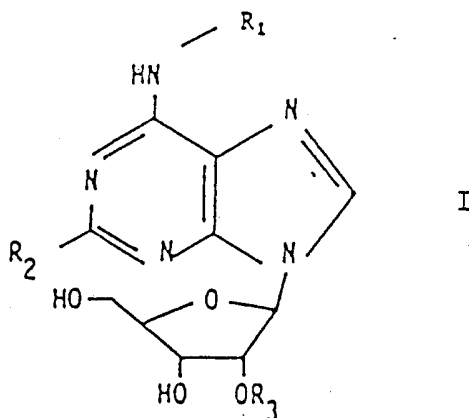
Adenosinové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto deriváty obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká nových 6-alkenyl-, cykloalkyl-, aryl- nebo aralkyl-2'-O-alkyladenosinových derivátů, způsobu jejich přípravy a jejich terapeutického použití, například pro léčení zvýšeného krevního tlaku.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou 6-alkenyl-, alkynyl-, cykloalkyl-, aryl- nebo aralkyl-2'-O-alkyladenosinové deriváty obecného vzorce I



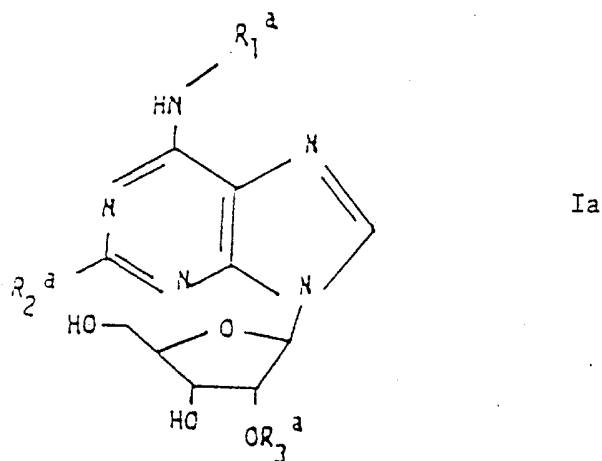
ve kterém

R_1 znamená allylovou skupinu, methallylovou skupinu, alkynylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy mající přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, nezávisle mono- nebo disubstituovanou atomem halogenu s atomovým číslem 9 až 35, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo trifluormethylovou skupinou, nebo fenylalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 2 až 4 uhlíkové atomy, přičemž fenylový kruh může být případně nezávisle mono- nebo disubsti-

tuován atomem halogenu s atomovým číslem 9 až 35, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo trifluormethylovou skupinou,

- R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 uhlíkovými atomy nebo atom halogenu s atomovým číslem 9 až 35 a
- R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny obecného vzorce Ia



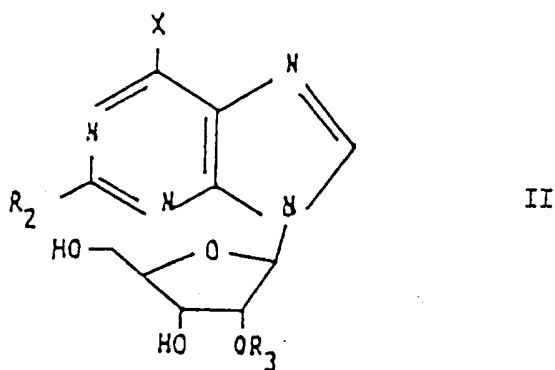
ve kterém

- R_{1a} znamená allylovou skupinu, prop-1-ynylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu, p-methoxyfenylovou skupinu, p-chlorfenylovou skupinu, p-fluorfenylovou skupinu, (R)-fenyl- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -skupinu,
- R_{2a} znamená atom vodíku, methylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo atom bromu a
- R_{3a} znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

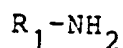
V obecném vzorci I atom halogenu s atomovým číslem 9 až 35 znamená atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu, alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, i-propylovou skupinu, n-butylovou skupinu, i-butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu a alkoxylová skupina s 1 až 4 uhlíko-

vými atomy znamená methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, n-propoxylovou skupinu, i-propoxylovou skupinu, n-butoxylovou skupinu, i-butoxylovou skupinu a terc.butoxylovou skupinu. V případě, že R_1 znamená fenylalkylovou skupinu, ve které alkyl-
lový zbytek obsahuje 2 až 4 uhlíkové atomy, potom může alkyle-
nová skupina mít přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec a může
znamenat například ethylenovou skupinu nebo isopropylenovou
skupinu. Cykloalkylová skupina se 3 až 8 uhlíkovými atomy zna-
mená cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklo-
pentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou
skupinu a cyklooktylovou skupinu. Alkinylová skupina, která
může mít přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, znamená ze-
jména prop-1-inylovou skupinu, prop-2-inylovou skupinu a but-
2-inylovou skupinu.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy sloučenin
obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se slou-
čeniny obecného vzorce II



ve kterém R_2 a R_3 mají výše uvedený význam a X znamená atom
halogenu, uvedou v reakci se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém R_1 má výše uvedený význam.

Výše uvedený způsob se vhodně provádí společným zahříváním
sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného
vzorce III na teplotu 80 až 120 °C, výhodně na teplotu varu,

případně v přítomnosti rozpouštědla, jakým je dioxan.

Ve sloučeninách obecného vzorce II, které jsou při způsobu podle vynálezu použity jako výchozí látky, X vhodně znamená atom chloru nebo atom bromu, zejména atom chloru. Tyto sloučeniny obecného vzorce II, stejně jako způsob přípravy těchto sloučenin jsou popsány ve zveřejněné evropské patentové přihlášce 269 574.

6-alkenyl-, alkinyl-, cykloalkyl, aryl- nebo aralkyl-2'-O-alkyladenosinové deriváty obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, budou v následující části popisu uváděné také jako sloučeniny podle vynálezu.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení. Tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

6-Cyklopentyl-2'-O-methyladenosin

1,1 g 6-chlor-9-puriny-2'-O-methyl-D-ribosy se v 50 ml cyklopentylaminu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Směs se potom zahustí k suchu za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs methylenchloridu a ethanolu v objemovém poměru 9:1. Vyčištěný produkt se potom nechá vykristalizovat ze směsi methylenchloridu a n-hexanu. Požadovaná sloučenina má teplotu tání 148 až 149 °C.

6-Chlor-9-puriny-2'-O-methyl-D-ribosa, která je použita jako výchozí látka, může být například připravena postupem, který je analogický s postupem popsaným ve zveřejněné evropské patentové přihlášce 269 574 a podle kterého se postupuje následovně:

- a) 18 g 6-chlor-9-purinylyl-D-ribosy se míchá po dobu dvou hodin při okolní teplotě s 20 ml 1,3-dichlor-1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxanu. Směs se potom zahustí k suchu při teplotě lázně 30 až 35 °C za podtlaku vodní vývěvy (1,46 kPa) a získaný zbytek se rozpustí v methylenchloridu. Organická fáze se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom vodou. Po vysušení organické fáze nad síranem hořečnatým se tato fáze zahustí k suchu a zbytek se chromatografuje na silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a n-hexanu v objemovém poměru 3:7. Získaná 6-chlor-9-purinylyl-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropylidisilox-1,3-diyl)-D-ribosa má hodnotu R_f 0,35.
- b) 4 g 6-chlor-9-purinylyl-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropylidisilox-1,3-diyl)-D-ribosy se rozpustí ve 140 ml benzenu, k získanému roztoku se přidá 140 ml methyljodidu a 6 g oxidu stříbrného, načež se získaná směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Za účelem dokončení reakce se přidá ještě 6 g oxidu stříbrného a získaná směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu dalších dvou hodin. Směs se potom ochladí a zfiltruje přes produkt Hyflo a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Takto získaná surová 6-chlor-9-purinylyl-2'-O-methyl-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropylidisilox-1,3-diyl)-D-ribosa se použije v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění.
- c) 4 g sloučeniny připravené v předcházejícím stupni b) a 9,3 g trihydrátu tetrabutylamoniumfluoridu se míchá při okolní teplotě po dobu 20 minut ve 200 ml tetrahydrofuranu. Směs se potom zahustí k suchu a zbytek se chromatografuje na silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs methylenchloridu a ethanolu v objemovém poměru 9:1. Takto vyčištěná 6-Chlor-9-purinylyl-2'-O-methyl-D-ribosa má hodnotu R_f 2,5.

Příklady 2 až 13

Analogickým postupem podle příkladu 1 se za použití odpovídajících výchozích sloučenin získají následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_2 a R_3 znamenají:

Příklad	R_1	R_2	R_3	Teplota tání ($^{\circ}\text{C}$)
2	p-methoxyfenyl	H	CH_3	190-192
3	cyklopentyl	H	C_2H	amorfní
4	cyklopentyl	CH_3	CH_3	180-181
5	cyklopentyl	Br	CH_3	150-151
6	cyklopropyl	H	CH_3	148-149
7	cyklohexyl	H	CH_3	90-94 (obsahuje 1 mol etheru)
8	cykloheptyl	H	CH_3	70-80 za rozkladu (obsahuje 1 mol ethanolu)
9	p-fluorfenyl	H	CH_3	226-227
10	p-chlorfenyl	H	CH_3	238-239
11	(R)-fenyl- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -H		CH_3	amorfní
12	allyl	H	CH_3	119-121
13	prop-2-ynyl	H	CH_3	156-158

Sloučeniny podle vynálezu mají zajímavé farmakologické vlastnosti. Tyto sloučeniny proto mohou být použity jako léčiva.

Sloučeniny podle vynálezu mají zejména antihypertenzní účinek, jak to vyplývá z výsledků dále uvedených testů, zahrnujících:

měření vazby k adenosinovým receptorům A1 a A2 v membránách

kůry mozkové krys nebo v kůře mozkové nebo striatu vepřů za použití metody popsané R.F. Bruns-em, G.H. Lu-em a T.A. Pug-sley-em v Molec. Pharmacol. 29, 331-346 (1986); dále zkoumání sloučenin podle vynálezu na izolovanou perfundovanou krysí ledvinu, přičemž byly sledovány následující parametry:

- sekrece reninu,
- renální hemodynamika (vasodilatace),
- inhibice uvolňování noradrenalinu z nervových ukončení po elektrostimulaci renálních nervů metodou podle H.J. Schurek-a, J.P. Brecht-a, H. Lohfert-a a K. Hierholzer-a, popsanou v Communication a la Reunion de l Association des pharmacologistes Louvin UCL (4.6. 1977) nebo metodou podle P.M. Vanhoutte-a, D. Browning-a, E. Coen-a, T.J. Verbeuren-a, L. Zonnekeyen-a a M.G. Collins-e, popsanou v Hypertension 4, 251-256 (1982),
- měření krevního tlaku, srdeční frekvence (pulsu), tvorby moči a aktivity reninu v plasmě při vědomí udržovaných normotensních nebo spontánně hypertensních krys s implantovanými katetry v abdominální aortě a duté žíle po intranenózním podání sloučenin podle vynálezu nebo po podání sloučenin podle vynálezu ve formě infuse nebo velké měkké pilulky podle metody J.F.M. Smits-e a J.M. Brody-ho, popsané v Am. J. Physiol. 247, R1 003-R1 008 (1984).

Z výsledků uvedených testů lze usoudit na to, že se na antihypertensním účinku sloučenin podle vynálezu podílí jak inhibice sekrece reninu a uvolňování noradrenalinu z nervových ukončení, tak i přímá vasodilatace. Přitom zůstává i při silném snížení krevního tlaku nezměněna tvorba moči a vylučování elektrolytu. Z toho vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné nejen jako antihypertensiva, nýbrž že tyto sloučeniny ovlivňují také koronární vasodilataci. Dále tyto sloučeniny chrání cévní endothel a to jak inhibi-

cí agregace trombocytů, tak i inhibicí aktivace leukocytů. Dále tyto sloučeniny podle vynálezu snižují hladinu lipidů v krvi.

Pokud jde o výše uvedenou indikaci, je ze sloučenin podle vynálezu v tomto ohledu výhodnou sloučeninou sloučenina z příkladu 2.

Při použití sloučenin podle vynálezu jako antihipertensiva, mění se použitá dávka těchto sloučenin v závislosti na konkrétní použité účinné sloučenině, na způsobu podání a na požadovaném typu léčení. Obecně se však dosáhnou uspokojivé výsledky v případě, kdy se použije denní dávky uvedených sloučenin rovné asi 0,01 až asi 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti pacienta; tato denní dávka může být rozdělena do 2 až 4 dílčích dávek anebo může být podávána v galenické formě s retardovaným uvolňováním účinné látky. Pro větší savce leží celková denní dávka v rozmezí od asi 1 do asi 500 mg; vhodné dávkovací formy pro například perorální nebo neorální podání obsahují obecně asi 0,5 až asi 250 mg účinné látky v kombinaci s pevným nebo kapalným nosičem.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány samotné nebo ve vhodné dávkovací formě. Tyto galenické formy, jakými jsou například roztok nebo tableta, mohou být připraveny postupy, které jsou analogické se známými postupy.

Předmětem vynálezu je proto také léčivo, které obsahuje sloučeninu podle vynálezu, jakož i způsob přípravy tohoto léčiva o sobě známými postupy. Pro přípravu těchto léčiv mohou být použity pomocné látky a nosiče, které se běžně používají ve farmaceutickém průmyslu.

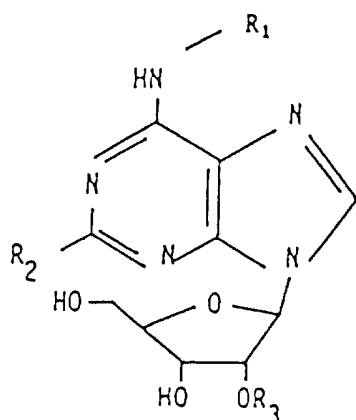
4111-91

č.j.	003825
datum	23. 1. 92
ÚŘAD PRO VYHÁLEŽY A OBJEVY	
PŘÍL.	

- I -

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Adenosinové deriváty obecného vzorce I



I

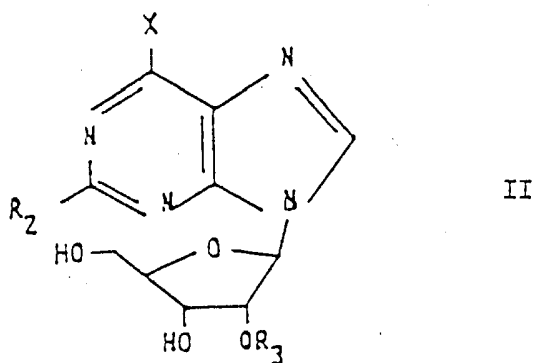
ve kterém

- R_1 znamená allylovou skupinu, methallylovou skupinu, alkinylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy mající přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, nezávisle mono- nebo disubstituovanou atomem halogenu s atomovým číslem 9 až 35, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo trifluormethylovou skupinou, nebo fenylalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 2 až 4 uhlíkové atomy, přičemž fenylový kruh může být případně nezávisle mono- nebo disubstituován atomem halogenu s atomovým číslem 9 až 35, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo trifluormethylovou skupinou,
- R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 uhlíkovými atomy nebo atom halogenu s atomovým číslem 9 až 35 a
- R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

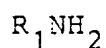
2. Sloučenina podle nároku 1 zvolená z množiny zahrnující:

6-cyklopentyl-2'-O-methyladenosin,
 6-p-methoxyfenyl-2'-O-methyladenosin,
 6-cyklopenyl-2'-O-ethyladenosin,
 2-methyl-6-cyklopentyl-2'-O-methyladenosin,
 2-brom-6-cyklopentyl-2'-O-methyladenosin,
 6-cyklopropyl-2'-O-methyladenosin,
 6-cyklohexyl-2'-O-methyladenosin,
 6-cykloheptyl-2'-O-methyladenosin,
 6-p-fluorfenyl-2'-O-methyladenosin,
 6-p-chlorfenyl-2'-O-methyladenosin,
 6-(R)-fenylisopropyl-2'-O-methyladenosin,
 6-allyl-2'-O-methyladenosin a
 6-prop-2-ynyl-2'-O-methyladenosin.

3. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároků 1 a 2, v y z n a č e n ý t í m , že se sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém R_2 a R_3 mají význam uvedený v nároku 1 a X znamená atom halogenu, uvedou v reakci se sloučeninou obecného vzorce III



III

ve kterém R_1 má význam uvedený v nároku 1.

4. Terapeutická kompozice, v y z n a č e n á t í m ,
že jako účinnou látku obsahuje 6-alkenyl-, alkinyl-, cyklo-
alkyl-, aryl- nebo aralkyl-2'-O-alkyladenosinový derivát
obecného vzorce I podle nároků 1 a 2, případně v kombinaci
s farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami a/nebo ředidly.

5. Použití 6-alkenyl-, alkinyl-, cykloalkyl-, aryl- nebo
aralkyl-2'-O-alkyladenosinového derivátu obecného vzorce I
podle nároků 1 a 2 k léčení zvýšeného krevního tlaku, ke ko-
ronární vasodilataci, k ochraně cévního endothelu a ke sní-
žení hladiny lipidů v krvi.

6. Použití 6-alkenyl-, alkinyl-, cykloalkyl-, aryl- nebo
aralkyl-2'-O-alkyladenosinového derivátu obecného vzorce I
podle nároků 1 a 2 pro výrobu léčiv pro léčení zvýšeného
krevního tlaku, pro koronární vasodilataci, pro ochranu cév-
ního endothelu a pro snížení hladiny lipidů v krvi.

Zastupuje: