



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.09.73 (P. 18260'7)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 51/54

Int. Cl.²

C07D 473/26

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych N(6)-dwupodstawionych pochodnych adenozyiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N(6)-dwupodstawionych pochodnych adenozyiny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, ewentualnie podstawioną jedną lub kilkoma grupami hydroksylowymi, alkoksyłowymi lub acylowymi, cykliczną grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R_2 i R_3 oznaczają wodór, chlorowec, grupę nitrową, niższą grupę alkilową, alkoksyłową lub alkilomerkapto, R_4 oznacza grupę acylową, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli.

Grupy alkilowe, alkenylowe, alkoksyłowe i alkilomerkapto mogą zawierać 1—8, zwłaszcza 1—4 atomów węgla, cykliczne grupy alkilowe mogą zawierać 3—9, zwłaszcza 5—7 atomów węgla. Jako grupy acylowe występują w szczególności grupy formylowe, acetylowe, propionylowe, butyrylowe i benzoylowe.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki o wzorze 1 wykazują tylko w małym stopniu charakterystyczne dla pochodnych adenozyiny działania nasercowe i na układ krążeniowy, a za to bardzo silne działanie rozszczepiające tłuszcz, przeciwdziałanie występowaniu nadmiaru substancji tłuszczowych we krwi i nadmiaru cholesterolu we krwi.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarzają się przez reakcję N(6)-podstawionej pochodnej adenozyiny o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2

2

i R_3 mają wyżej podane znaczenie z kwasem o wzorze ogólnym 3, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w ich farmakologicznie dopuszczalne sole.

Jako reaktywne pochodne kwasów wchodzi w grę w szczególności halogenki, bezwodniki, azydki, imidazolidy lub aktywowane estry. Reakcję związków o wzorze 2 prowadzi się np. w warunkach reakcji Schotten-Baumann'a lub stosując dodatek trzeciorzędowej aminy, np. pirydyny lub dwumetyloamiliny, w obojętnym rozpuszczalniku, zwłaszcza w nadmiarze użytej trzeciorzędowej aminy.

Związki o wzorze 1 można przeprowadzać we wszystkie zwykle stosowane formy użytkowe przyjęte dla stosowania doustnego i pozajelitowego, np. tabletki, kapsułki, drażetki, syropy, roztwory, zawiesiny, krople, czopki itd. W tym celu substancję czynną miesza się ze stałymi lub ciekłymi nośnikami, po czym nadaje pożądaną postać. Przykładami stałych nośników są: cukier mlekowy, mannit, skrobia, talk, metyloceluloza, kwas krzemowy, fosforan wapnia, stearynian magnezu, agar-agar i żelatyna. W razie życzenia można dodawać barwniki i substancje smakowe. Ciekłe nośniki do roztworów iniekcyjnych muszą być sterylne. Roztworami tymi napełnia się zwłaszcza ampułki.

Farmakologicznie dopuszczalne sole otrzymuje

się w zwykłe stosowany sposób przez zobojętnienie wodnej zasady o wzorze 1 nie toksycznymi nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, np. kwasem solnym, siarkowym, fosforowym, bromowodorowym, octowym, mlekowym, cytrynowym, szczawiowym, jabłkowym, salicylowym, malonowym lub bursztynowym.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. 2', 3', 5'-trój-O-benzoilo-N/6/-cyklopentylo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyna.

Do roztworu 4,5 g N/6/-cyklopentylo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyny w 25 ml absolutnej pirydyny dodaje się podczas mieszania i dobrego oziębiania kroplami 11,2 g chlorku benzoilu, po czym pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie zateża się w próżni i pozostałość zadaje chloroformem i wodą. Fazę chloroformową przepływa się kilka razy wodą, suszy i odparowuje. Syropowatą, nie krystalizującą pozostałość rozpuszcza się w eterze, eterowy roztwór traktuje się węglem aktywnym i produkt wytrąca się przez wkraplanie roztworu eterowego do mocno oziębionej ligroiny. Otrzymuje się 6,8 g (89% wydajności teoretycznej) chromatograficznie czystej, bezpostaciowej 2', 3', 5'-trój-O-benzoilo-N/6/-cyklopentylo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyny, która spieka się w temperaturze około 50°C.

Przykład II. 2', 3', 5'-trój-O-acetylo-N/6/-cyklopentylo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyna.

Do roztworu 4,5 g N/6/-cyklopentylo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyny w 25 ml absolutnej pirydyny dodaje się podczas mieszania i chłodzenia lodem 18 ml bezwodnika kwasu octowego, po czym pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej i następnie odparowuje w próżni. Pozostałość zadaje się eterem i wodą i fazę eterową przemyciwa kilka razy wodą. Dalszą obróbkę prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się 4–7 g (81% wydajności teoretycznej) chromatograficznie czystej, bezpostaciowej 2', 3', 5'-trój-O-acetylo-N/6/-cyklopentylo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyny, która spieka się w temperaturze około 50°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się: z N/6/-izopropiulo-N/6/-benzylo/-adenozyny i bezwodnika kwasu octowego, 2', 3', 5'-trój-O-acetylo-N/6/-izopropiulo-N/6/-ben-

zylo/-adenozynę, którą spieka się w temperaturze 55–59°C (70% wydajności teoretycznej),

z N/6/-cykloheksylo-N/6/-2-nitrobenzylo/-adenozyny i bezwodnika kwasu octowego,

2', 3', 5'-trój-O-acetylo-N/6/-cykloheksylo-N/6/-2-nitrobenzylo/-adenozynę, która się spieka w temperaturze 78–80°C (72% wydajności teoretycznej),

z N/6/-allilo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyny i bezwodnika kwasu octowego,

2', 3', 5'-trój-O-acetylo-N/6/-allilo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze 49–52°C (48% wydajności teoretycznej);

z N/6/-buten-2-ylo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyny i bezwodnika kwasu octowego,

2', 3', 5'-trój-O-acetylo-N/6/-buten-2-ylo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze 46–49°C (48% wydajności teoretycznej),

z N/6/-metyloallilo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyny i bezwodnika kwasu octowego,

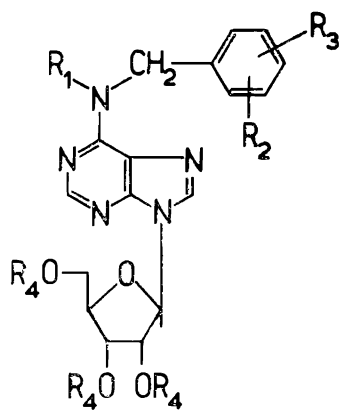
2', 3', 5'-trój-O-acetylo-N/6/-metyloallilo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze 53–55°C (77% wydajności teoretycznej);

z N/6/-2-hydroksyetylo-N/6/-2-metoksy-5-chloro-benzylo/-adenozyny i bezwodnika kwasu octowego,

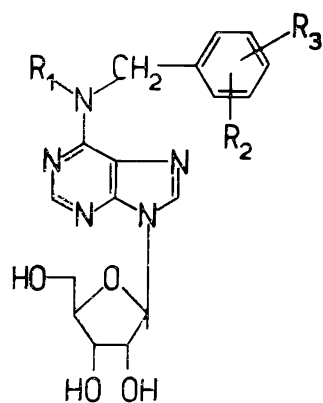
2', 3', 5'-trój-O-acetylo-N/6/-2-acetoksyetylo-N/6/-2-metoksy-5-chloro-benzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze 58–62°C (86% wydajności teoretycznej).

Zastrzeżenie patentowe

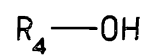
Sposób wytwarzania nowych N/6/-dwupodstawionych pochodnych adenozyne o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza niższą grupę alkilową, ewentualnie podstawioną jedną lub kilkoma grupami hydroksylowymi, alkoksyłowymi lub acyloksylowymi, cykliczną grupę alkilową lub niższą grupę alkenyloową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R₂ i R₃ oznaczają wodór, chlorowec, grupę nitrową, niższą alkilową, alkoksyloową lub alkilomerkapto, R₄ oznacza grupę acyloową, **znamienny tym**, że N/6/-podstawioną pochodną adenozyne o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję z kwasem o wzorze 3, w którym R₄ ma wyżej podane znaczenie i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w ich farmakologicznie dopuszczalne sole.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3