

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

87727

Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 29.09.73 (P. 165525)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.75

Opis patentowy opublikowano: 15.06.1977

MKP C07d 51/54

Int. Cl.<sup>2</sup> C07H 19/16

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego

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, podstawioną jedną lub kilkoma grupami hydroksylowymi, alkoksylowymi lub acylowymi, cykliczną grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym,  $R_2$  i  $R_3$  oznaczają wodór, chlor, grupę nitrową, niższą grupę alkilową, alkoksylową lub alkilomerkapto,  $R_4$  oznacza wodór lub grupę acylową, przy czym w przypadku gdy  $R_4$  oznacza grupę acylową,  $R_1$  może oznaczać również niższą grupę alkilową, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli.

Grupy alkilowe, alkenylowe, alkoksylowe 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 formylowa, acetylowa, propionylowa, butyrylowa i benzoilowa.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki o wzorze 1 wykazują tylko w małym stopniu charakterystyczne dla pochodnych adenozyiny działanie 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 wytwarza się przez reakcję purynorybozydu o wzorze

2

ogólnym 2 w którym Z oznacza reaktywną grupę, a  $R_4$  ma wyżej podane znaczenie z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie ewentualnie przy pośredniej ochronie grup hydroksylowych reszty cukrowej i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza w ich farmakologicznie dopuszczalne sole.

Jako reaktywne grupy Z w związkach o wzorze ogólnym 2 występują, np. atomy chlorowca, reaktywne grupy merkapto (w szczególności grupa metylomerkapto i benzylomerkapto) i grupa trójmetylosililoksylova.

Według wynalazku reakcję purynorybozydu o wzorze 2 z aminą o wzorze 3 prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku (np. w n-propanolu, izopropanolu, butanolu, czterowodorofuranie lub dioksanie), zwłaszcza w obecności trzeciorzędowej aminy (np. trójetyloaminy) w temperaturze pokojowej lub lekko podwyższonej.

Jeżeli pożądanym jest pośrednie blokowanie grup hydroksylowych związku o wzorze 2 wówczas stosuje się zwykle w chemii cukrów stosowane grupy ochronne, w tym przypadku grupy acylowe (zwłaszcza grupę acetylową lub benzoilową lub stosuje się ketale, np. związki 2', 3'-izopropylidenowe, które po zakończeniu kondensacji łatwo przeprowadza się w wolne związki 2', 3'-dihydroksylowe, za pomocą kwasów, np. kwasu mrówkowego lub rozcieńczonego kwasu mineralnego. Stosowane jako

grupy ochronne grupy acylowe odszczepia się natomiasz za pomocą alkali.

Stosowane jako produkty wyjściowe purynorybozydy o wzorze 2, w którym Z oznacza atom chlorowca są opisane w Coll. Czech. Chem. Comm. 30, 1880 (1965). Związki o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę merkaptu są znane z Chem. Pharm. Bull. 12, 951 (1964). Związki o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę trójmetylosililoksylo-  
wą, opisane są w Ang. Chem. 84, 347 (1972).

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, manit, 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 zwykle 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.** N/6/-cyklopentylo-N/6/-benzylo-adenozyna

2,9 g 6-chloro-9- $\beta$ -D-rybofuranozylu/-puryny, 4,2 g chlorowodoru N-cyklopentylobenzyloaminy i 5,6 ml trójetyloaminy ogrzewa się w 50 ml butanolu pod chłodnicą zwrotną przez 10 godzin. Następnie roztwór odparowuje się w próżni i pozostałość zadaje estrem kwasu octowego. Fazę estru kwasu octowego przemywa się wodą, suszy, sklarowuje węglem aktywnym i zateża. Pozostałość zestala się przy dodaniu małej ilości estru kwasu octowego i eteru. Po wytrąceniu z układu ester kwasu octowego (eter otrzymuje się 1,0 g/23% wydajności teoretycznej) N/6/-cyklopentylo-N/6/-benzyloadenozyny, które spieka się w temperaturze 117°C.

**Przykład II.** N/6/-cykloheksylo-N/6/-2-metylobenzylo/-adenozyna

2,9 g 6-chloro-9- $\beta$ -D-rybofuranozylu/-puryny i 5,0 g N-cykloheksylo-2-metylobenzyloaminy ogrzewa się w 50 ml butanolu przez około 24 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje w próżni i pozostałość zadaje estrem kwasu octowego. Fazę estru octowego przemywa się rozcieńczonym kwasem octowym i wodą, suszy nad siarczanem sodu i zateża. Pozostałość przekształtów się najpierw z układu eter/heptan, a następnie z acetonitrylu. Otrzymuje się 2,3 g (64% wydajności teoretycznej) N/6/-cykloheksylo-N/6/-2-metylobenzylo/-adenozyny, o temperaturze topnienia 129—130°C.

**Przykład III.** N/6/-cyklopentylo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyna

21 g trójacetylo-6-chloro-9- $\beta$ -D-rybofuranozylu/-puryny i 25 g N-cyklopentylo-2,5-dwumetylobenzyloaminy ogrzewa się w 200 ml butanolu, do wrzenia przez 8 godzin. Po oziębieniu roztwór zadaje się eterowym roztworem kwasu solnego do reakcji kwaśnej, odparowuje i pozostałość rozpuszcza w mieszaninie estru kwasu octowego i eteru. Wykryształizowany chlorowodorek N-cyklopentylo-2,5-dwumetylobenzyloaminy odsacza się, i przesącz traktuje węglem aktywnym. Roztwór zateża się w próżni, pozostałość rozpuszcza w 150 ml metanolu i zadaje 25 ml 1n roztworu metanolanu sodu. Roztwór ogrzewa się do wrzenia przez 5—10 minut, zobojętnia kwasem octowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie estru kwasu octowego i eteru, fazę organiczną przemywa kilkakrotnie wodą, traktuje znowu węglem aktywnym, suszy i zateża. Syropowatą pozostałość krystalizuje z eteru. Otrzymuje się 14,3 g (63% wydajności teoretycznej) N/6/-cyklopentylo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyny, o temperaturze topnienia 165—167°C. Po przekryształizowaniu z małej ilości metanolu temperatura topnienia wzrasta do 168—170°C.

Analogicznie otrzymuje się:

z trójacetylo-6-chloro-9- $\beta$ -D-rybofuranozylu/-puryny i N-cyklopentylo-2,4-dwumetylobenzyloaminy N/6/-cyklopentylo-N/6/-2,4-dwumetylobenzylo/-adenozynę, o temperaturze topnienia 170°C (20% wydajności teoretycznej),  
z trójacetylo-6-chloro-9- $\beta$ -D-rybofuranozylu/-puryny i N-cyklopentylo-3,4-dwumetylobenzyloaminy N/6/-cyklopentylo-N/6/-3,4-dwumetylobenzylo/-adenozynę, o temperaturze topnienia 160—161°C (45% wydajności teoretycznej).

**Przykład IV.** N/6/-buten-2-ylo-N/6/-2,5 dwumetylobenzylo/-adenozyna

10 g trójacetylo-6-chloro-9- $\beta$ -D-rybofuranozylu/-puryny, 5,7 g N-buten-2-ylo-2,5-dwumetylobenzylo/-aminy i 2,5 g trójetyloaminy ogrzewa się w 150 ml izopropanolu przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną, po czym rozpuszczalnik usuwa się w próżni i pozostałość rozpuszcza w chloroformie. Fazę chloroformową przemywa się kilka razy wodą, suszy i zateża. Syropowatą pozostałość rozpuszcza się w 150 ml metanolu i roztwór po dodaniu 5 ml 1n roztworu metanolanu sodu ogrzewa się do wrzenia przez 10 minut. Następnie metanol zastępuje się estrem kwasu octowego i roztwór estru kwasu octowego przemywa 2—3 razy wodą. Po osuszeniu i odparowaniu roztworu pozostałość przekryształizowuje się 2 razy z 100 ml układu metanol/woda (1:1) z dodatkiem węgla aktywnego. Otrzymuje się na koniec 5,9 g (56% wydajności teoretycznej) N/6/-buten-2-ylo-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozyny, o temperaturze topnienia 125—127°C.

**Przykład V.** N/6/-2-hydroksy-etylo-N/6/-2-metoksy-5-chlorobenzylo/-adenozyna

5,7 g 6-chloro-9- $\beta$ -D-rybofuranozylu/-puryny, 6 g N/-2-hydroksy-etylo/-2-metoksy-5-chloro-benzyloaminy i 2,5 g trójetyloaminy ogrzewa się w 100 ml n-butanolu przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną

na. Następnie rozpuszczalnik usuwa się w próżni i pozostałość rozpuszcza w 100 ml chloroformu. Fazę chloroformową przemywa się kilkakrotnie wodą, na początku z niewielkim dodatkiem rozcieńczonego kwasu solnego, a następnie rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu. Z tak oczyszczonego roztworu chloroformowego krystalizuje 4,9 g (53% wydajności teoretycznej) N/6/-/2-hydroksy-etylo/-N/6/-2/2-metoksy-5-chloro-benzilo/-adenozyny, o temperaturze topnienia 98—100°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się: N/6/-cykloheksylo/-N/6/-benzylo-adenozynę, która spieka się w temperaturze około 115°C, N/6/-cykloheptylo/-N/6/-benzylo-adenozynę, o temperaturze topnienia 168—170°C,

N/6/-cykloheksylo/-N/6/-2-nitrobenzylo/-adenozynę, o temperaturze topnienia 148—150°C,

N/6/-cyklopentylo/-N/6/-2-metylobenzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze około 87°C, N/6/-cykloheptylo/-N/6/-2-metylobenzylo/-adenozynę, o temperaturze topnienia 162—163°C, N/6/-3-metoksy-propylo/-N/6/-2-metoksybenzylo/-adenozynę o temperaturze topnienia 123—125°C, N/6/-cykloheksylo/-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozynę, o temperaturze topnienia 170—172°C,

N/6/-cykloheptylo/-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozynę, o temperaturze topnienia 168—170°C, N/6/-cyklopentylo/-N/6/-2-metoksy-5-chlorobenzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze około 78—80°C,

N/6/-allilo/-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze 58—60°C, N/6/-metyloallilo/-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozynę, o temperaturze topnienia 103—105°C, N/6/-cyklopentylo/-N/6/-2-metylmerkaptto-5-metylobenzylo/-adenozynę, o temperaturze topnienia 109—111°C,

2',3',5'-trój-O-benzoilo-N/6/-cyklopentylo/-N/6/-2,5-dwumetylo-benzylo/-adenozynę o temperaturze spiekania około 50°C (89% wydajności teoretycznej),

2',3',5'-trój-O-acetylo-N/6/-cyklopentylo/-N/6/-2,5-dwumetylo-benzyloadenozynę, o temperaturze spiekania około 50°C (81% wydajności teoretycznej),

5 2',3',5'-trój-O-acetylo-N/6/-izopropylo/-N/6/-benzylo-adenozynę, która spieka się w temperaturze 55—59°C,

2',3',5'-trój-O-acetylo-N/6/-cykloheksylo/-N/6/-2-nitrobenzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze 78—80°C,

10 2',3',5'-trój-O-acetylo-N/6/-allilo/-N/6/-2,5-dwumetylobenzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze 49—52°C,

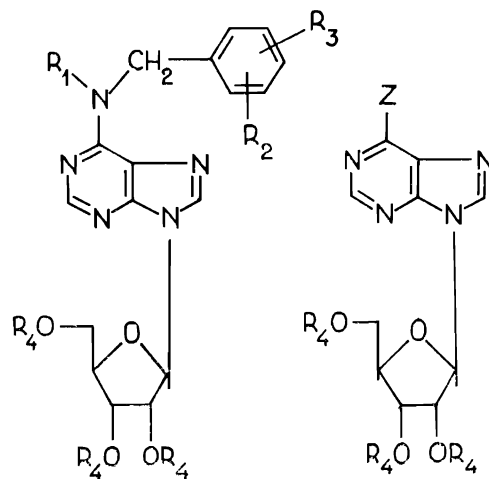
2',3',5'-trój-O-acetylo-N/6/-buten-2-ylo/-N/6/-2,5-dwumetylo-benzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze 46—49°C,

15 2',3',5'-trój-O-acetylo-N/6/-metyloallilo/-N/6/-2,5-dwumetylo-benzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze 53—55°C,

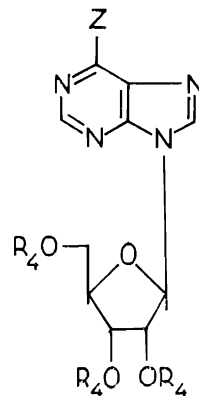
20 2',3',5'-trój-O-acetylo-N/6/-2-acetoksyetylo/-N/6/-2-metoksy-5-chloro-benzylo/-adenozynę, która spieka się w temperaturze 58—62°C.

#### Zastrzeżenie patentowe

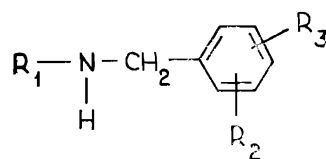
25 Sposób wytwarzania nowych N/6/-dwupodstawionych pochodnych adenozyne o wzorze ogólnym 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza niższą grupę alkilową, podstawioną jedną lub kilkoma grupami hydroksylowymi, alkoksylowymi lub acyloksylowymi, 30 cykliczną grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> oznaczają wodór, chlorowec, grupę nitrową, niższą grupę alkilową, alkoksylową lub alkilomerkapto, R<sub>4</sub> oznacza wodór lub grupę acylową, 35 przy czym, w przypadku gdy R<sub>4</sub> oznacza grupę acylową R<sub>1</sub> może oznaczać również niższą grupę alkilową, **znamienny tym**, że purynorybozyd o wzorze ogólnym 2, w którym Z oznacza reaktywną grupę, a R<sub>4</sub> ma wyżej podane znaczenie wprowadza 40 się w reakcję z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza w ich farmakologicznie dopuszczalne sole.



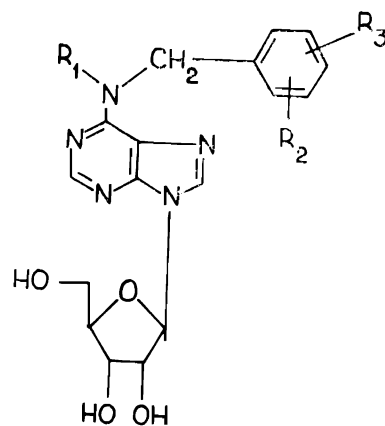
WZÓR 1



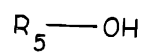
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5