

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 163518 B

Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0251/84

(51) Int.Cl.5

C 07 H 19/167

(22) Indleveringsdag: 20 jan 1984

(24) Løbedag: 21 apr 1981

(41) Alm. tilgængelig: 20 jan 1984

(44) Fremlagt: 09 mar 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 1764/81

(30) Prioritet: 22 apr 1980 IT 21550/80

(71) Ansøger: *BIORESEARCH S.R.L.; Localita Roggia Pirola; Liscate (Milano), IT

(72) Opfinder: Giorgio *Stramentinoli; IT, Federico *Gennari; IT

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af terapeutisk virksomme adenosinderivater

(56) Fremdragne publikationer

DE off.g. skrift nr. 2625835

FR pat. nr. 2354100

GB pat. nr. 992738

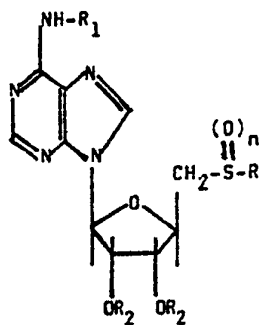
Andre publikationer: Chem. Abs. 79 (1973), 53743 g

Chem. Abs. 77 (1972), 114767 a.

251-84

(57) Sammendrag

Adenosinderivater med formelen

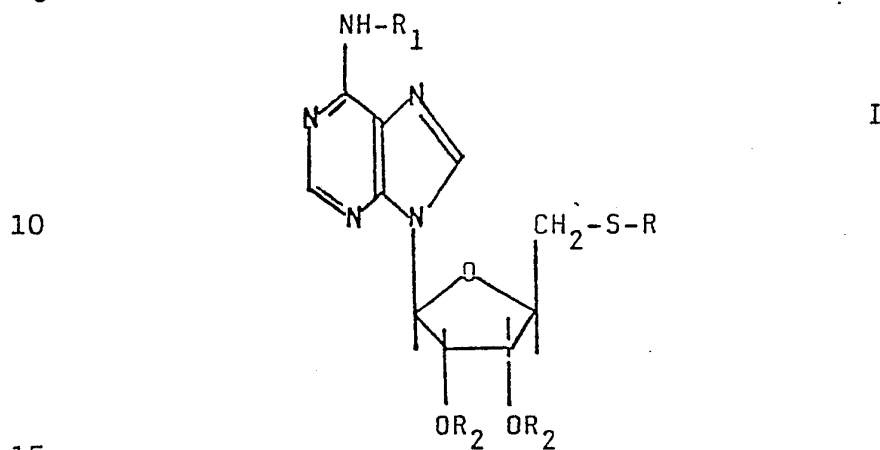


hvor R er alkyl eller phenylalkylen, R_1 er H, en alifatisk eller aromatisk acylgruppe, R_2 er som R_1 , eller grupperne R_2 sammen er en isopropylidenkæde og n er 0 eller 1, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne er lægemidler med bl.a. antiinflammatorisk virkning.

DK 163518 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af terapeutisk aktive adenosinderivater, der udviser antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk virkning, med den almene formel I eller syreadditionssalte deraf

5



10

15

hvori

R betegner en lige eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, eller phenylalkylen, hvori alkylengruppen har 1-6 carbonatomer,

20

R_1 betegner hydrogen, en alifatisk acylgruppe med 1-6 carbonatomer, benzoyl eller toluensulfonyl,

R_2 betegner en alifatisk acylgruppe med 1-6 carbonatomer, benzoyl eller toluensulfonyl, idet R_1 og R_2 er ens, når R_1 og R_2 betegner acyl, eller R_2 -grupperne danner sammen en isopropylidenkæde.

25

Foretrukne syreadditionssalte af forbindelserne med formel I er: chlorider, sulfater, phosphater, formiater, acetater, citrater, tartrater, methanosulfonater eller p-toluensulfonater.

30

Analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

35

Opfindelsen illustreres nærmere i de nedenfor anførte eksempler.

EKSEMPEL 1Fremstilling af 5'-deoxy-5'-chloradenosin

5 1 kg adenosin opløses i en nitrogenatmosfære i 10 liter hexamethylphosphoramid, og der tilsættes 7,5 liter thio-
nylchlorid under afkøling.

Blandingen henstår for at reagere ved stuetemperatur i 20
10 timer. Der tilsættes 10 liter vand, og blandingen neutraliseres med 2 N NaOH.

Det dannede 5'-deoxy-5'-chloradenosin henstår for at ud-
krystallisere natten over ved 3 °C. Der filtreres. Der
15 fås 0,950 kg 5'-deoxy-5'-chloradenosin (udbytte 89%).

EKSEMPEL 2Fremstilling af 5'-deoxy-5'-methylthioadenosin (MTA)

20 0,950 kg 5'-deoxy-5'-chloradenosin (fremstillet som i eksem-
pel 1) opløses i 10 liter 2 N NaOH. 150 ml methan-
thiol tilsættes. Blandingen opvarmes til 80 °C og henstår
1 time for at reagere. Herefter neutraliseres med is-
25 eddikesyre.

Det således dannede 5'-deoxy-5'-methylthioadenosin hen-
står natten over ved 3 °C for at udfælde.

30 Der frafiltreres og omkrystalliseres med vand.

Der fås 0,790 kg slutforbindelse (90% udbytte i forhold
til mellemproduktet 5'-deoxy-5'-chloradenosin).

35

EKSEMPEL 3Fremstilling af N⁶,2',3'-tributyryl-5'-deoxy-5'-methyl-thioadenosin

5

1 kg MTA fremstillet som beskrevet i eksempel 2 opslættes i 10 liter vandfrit pyridin og 3,3 liter butyrylchlorid tilsættes.

10

Blandingen henstår 4 timer. 20 liter vand tilsættes, og blandingen koncentrerer i vakuum til opnåelse af en pyridinfri remanens. Denne opløses i en varm 1:1 blanding af petroleumsether/chloroform (10 liter) og henstår for at udkrystallisere. Herefter omkrystalliseres med en 1:1 petroleumsether/chloroformblanding. Der opnås 1,33 kg slutprodukt (udbytte 78%).

15

EKSEMPEL 420 Fremstilling af N⁶,2',3'-triacetyl-5'-deoxy-5'-thioadenosin

1 kg MTA fremstillet som beskrevet i eksempel 2 opslættes i 10 liter vandfrit pyridin, og der tilsættes 3 liter eddikesyreanhydrid. Blandingen henstår for at reagere i 4 timer. Der tilsættes 20 liter vand, og blandingen koncentrerer i vakuum, hvorved man får en olieagtig masse uden pyridin. Massen opløses i en varm 1:1 blanding af petroleumsether/chloroform (10 liter), og den henstår for at udkrystallisere. Forbindelsen omkrystalliseres med en 1:1 petroleumsether/chloroform-blanding. Der fås 1,140 kg af forbindelsen (udbytte 80%).

30

Den empiriske formel for forbindelsen C₁₇H₂₁N₅O₆S blev bekræftet ved elementæranalyse, der gav følgende resultater:

35

C = 48,18% (beregnet 48,22)
H = 5,05% (beregnet 5,00)
N = 16,59% (beregnet 16,54).

- 5 Det ultraviolette spektrum af en 1% methanolisk opløsning af forbindelsen udviser et absorptionsmaksimum ved 272 nanometer.

EKSEMPEL 5

10

N⁶,2',3'-tribenzoyl-5'-deoxy-5'methylthioadenosin

- 1 kg MTA fremstillet som beskrevet i eksempel 2 opslættes i 10 liter vandfrit pyridin, og der tilsættes 3,7 liter benzoylchlorid. Blandingen henstår for at reagere i 4 timer. Der tilsættes 20 liter vand, og blandingen koncentrerer i vakuum til opnåelse af en pyridinfri remanens. Denne opløses i en varm 1:1 blanding af petroleumsether/-chloroform (10 liter) og henstår for at udkrystallisere. Forbindelsen omkrystalliseres med en 1:1 blanding af petroleumsether/chloroform, hvorved der fås 1,68 kg af teltforbindelsen (udbytte 82%).

EKSEMPEL 6

25

Fremstilling af 5'-deoxy-2',3'-isopropyliden-5'-methylthioadenosin

- 1 kg MTA fremstillet som beskrevet i eksempel 2 opslættes i 25 liter vandfri acetone, og 2,5 kg smeltet ZnCl₂ tilsættes. Omsætningen udføres under tilbagesvaling i løbet af 5 timer. Herefter koncentrerer blandingen i vakuum til 1/3 af det oprindelige rumfang, og der tilsættes 7,5 kg natriumhydroxidoctahydrat i vandig suspension. Herefter bobles carbondioxid igennem indtil neutral reaktion. Blandingen filtreres, og remanensen vaskes med acetone. Filtratet koncentrerer i vakuum, hvorved der fås en si-

rupsagtig remanens. Denne optages i en varm 1:1 chloroform/petroleumsether-blanding (10 liter), der filtreres, og blandingen henstår for at udkrystallisere. Forbindelsen omkrystalliseres med 1:1 chloroform/petroleumsether, hvorved der opnås 0,795 kg af forbindelsen (udbytte 70%).

Som angivet tidligere, har det vist sig, at forbindelserne med formel I udviser stærk antiinflammatorisk virkning ledsaget af analgesisk og antipyretisk virkning.

Den antiinflammatoriske virkning demonstreredes for enkelte af gruppen ved forsøg med det eksperimentelle ødemforsøg hos rotter med carragen, idet man bestemte den procentige beskyttelse ved hjælp af Winthermetoden (J. Pharma. exper. Therap. 141, 369 1963). De opnåede værdier er vist i tabel 1.

TABEL 1

Forbindelse med formel I	Dosis administreret peroralt ED ₅₀ mg/kg	Beregnet % beskyttelse overfor udvikling af ødem
R = -CH ₃ , R ₁ = R ₂ = -CO-CH ₃	114	47
R = -CH ₃ , R ₁ = R ₂ = tosyl	204	15
R = -CH ₃ , R ₁ = R ₂ = -CO-C ₆ H ₅	164	10
R = -CH ₃ , R ₁ = H, R ₂ -R ₂ = isopropyliden	91	20
Indomethacin	9	50

Som det fremgår af denne tabel, er ED₅₀ for indomethacin 9 mg/kg. Ved denne dosis forekommer der alvorlige mavelæsioner, medens ED₅₀ doser af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen ikke forårsager nogen sekundær virk-

ning på mavetarmsystemet. Det skal også bemærkes, at LD
for indomethacin over for rotter er 12 mg/kg (Martelli A.
Aspetti di farmacologia dell'inflammatione, side 73,
publiceret af Tamburini - Milan 1973), medens LD₅₀ for de
5 omhandlede forbindelser hos rotter er 200 mg/kg/peroralt.

10

15

20

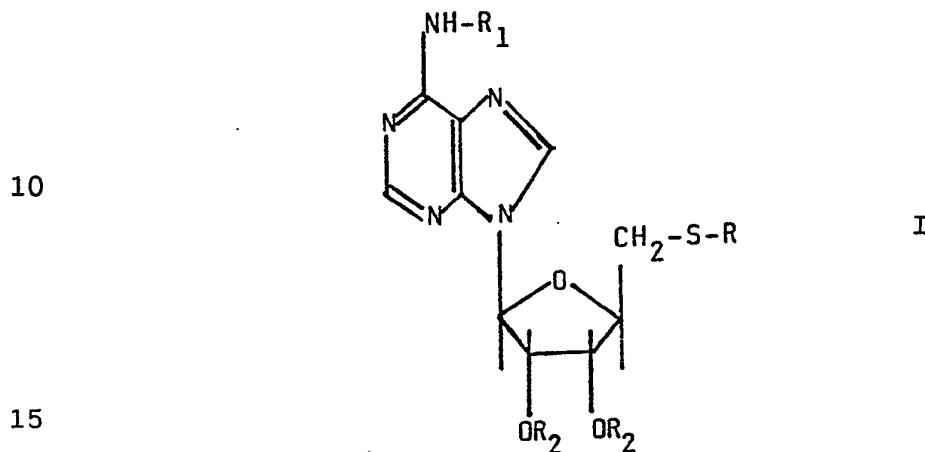
25

30

35

P a t e n t k r a v :

5 Analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med
formlen I eller syreadditionssalte heraf,



hvori

20 R betegner en lige eller forgrenet alkylgruppe med 1-6
carbonatomer, eller phenylalkylen, hvori alkylengruppen
har 1-6 carbonatomer,

R₁ betegner hydrogen, en alifatisk acylgruppe med 1-6
carbonatomer, benzoyl eller toluensulfonyl,

25 R₂ betegner en alifatisk acylgruppe med 1-6 carbonatomer,
benzoyl eller toluensulfonyl, idet R₁ og R₂ er ens, når
R₁ og R₂ betegner acyl, eller grupperne R₂ danner sammen

30 en isopropylidenkæde, k e n d e t e g n e t ved, at ade-
nosin omsættes med thionylchlorid i hexamethylphosphor-
amid til fremstilling af 5'-chlor-5'-deoxyadenosin, hvor-
efter 5'-chlor-5'-deoxyadenosinet omsættes med en mercap-
tan i 2N natriumhydroxidopløsning ved 80 °C til fremstil-
ling af en forbindelse med formlen I, hvor R₁ og R₂ er
hydrogen, og

35 a) den fremstillede forbindelse omsættes med det på-
gældende acylchlorid eller -anhydrid i vandfrit pyri-
din, til fremstilling af en forbindelse med formlen I,
hvor R₁ og R₂ er ens og betegner en alifatisk C₁₋₆-

acylgruppe eller benzoyl eller toluensulfonyl, eller

- 5 b) den fremstillede forbindelse omsættes med acetone i nærværelse af ZnCl_2 til fremstilling af en forbindelse, hvor R_2 -substituenterne sammen danner en isopropylidenkæde, hvorpå om ønsket den fremstillede forbindelse omdannes til syreadditionssaltet heraf.

10

15

20

25

30

35