

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 751527 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **751527**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07H

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.05.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.05.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.12.1975**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

01.06.1974 DE 2426682

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer Strasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kampe, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Fauland, Erich, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Thiel, Max, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Stork, Harald, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Schaumann, Wolfgang, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

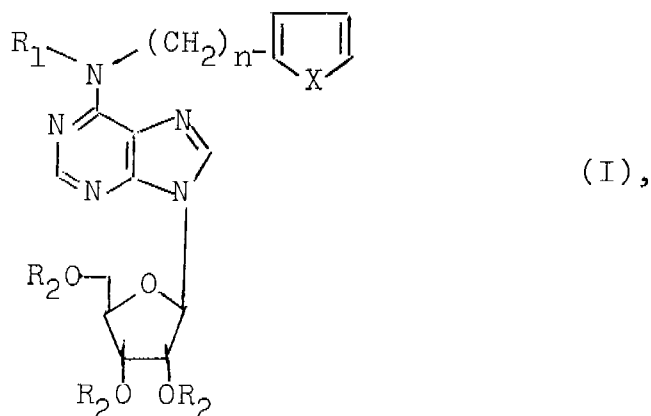
Uusien N(6)-disubstituoitujen adenosiinijohdannaisten valmistusmenetelmä

Förfarande för framställning av nya N(6)-disubstituerade adenosinderivat

BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, Mannheim-Waldhof, Saksan Liittotasavalta

Uusien N(6)-disubstituoitujen adenosiinijohdannaisten valmistusmenetelmä - Förfarande för framställning av nya N(6)-disubstituerade adenosinderivat

Kyseessä oleva keksintö koskee menetelmää, jonka avulla voidaan valmistaa uusia N(6)-disubstituoituja adenosiinijohdannaisia, joiden yleinen kaava on I



jossa

R_1 merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alempaa alkyyliryhmää, sykloalkyyli- tai bisykloalkyyli-ryhmää

R_2 merkitsee vetyä tai asyylijäännöstä

X on happi tai rikki ja

n tarkoittaa lukuja 1-3,

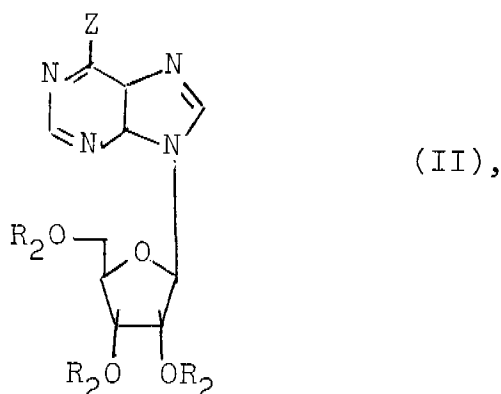
samoin kuin niiden farmakologisesti sopivia suoloja.

Alkyyyliryhmät R_1 voivat sisältää 1-6, etupäässä 1-5 hiiliatomia, sykliset alkyylijäännökset 3-9, etupäässä 5-7 hiiliatomia ja bisykliset alkyylijäännökset 7-10, etupäässä 7 hiiliatomia. Asyylijäännöksinä tulevat kyseeseen ensi sijassa R_3 -CO-jäännökset, jolloin R_3 on alempi alifaattinen, aromaattinen tai heterosyklinen jäännös, esimerkiksi formyyl-, asetyyli-, propionyyli-, bentsoyyli- ja nikotiinoylijäännös.

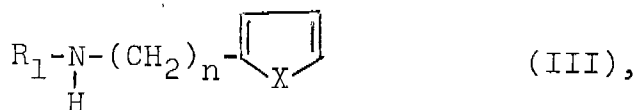
Yllättäen on tehty se havainto, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä ei ole adenosiinijohdannaisille tavanmukaista sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuvaa vaikutusta, vaan voimakas antilipolyttinen, antihyperlipeminen ja antihyperkolesterineeminen vaikutus.

Keksinnön mukainen menetelmä yhdisteiden I valmistamiseksi on tunnettu siitä, että annetaan

yleisen kaavan II mukaisten puriiniribosidien



joissa Z merkitsee reaktiokkyistä jäännöstä ja R_2 merkitsee samaa kuin edellä on esitetty, reagoida yleisen kaavan III mukaisten amiinien kanssa



joissa R_1 , X ja n merkitsevät samaa kuin edellä on esitetty, jolloin mahdollisesti sokerijäännöksen hydroksyyli-ryhmät suojataan väliaikaisesti, minkä jälkeen siinä tapauksessa, että R_2 on vety, suoritetaan haluttaessa asylointi ja saadut yhdisteet muutetaan mahdollisesti farmakologisesti sopiviksi suoloiksi.

Yleisen kaavan II mukaisissa yhdisteissä tulevat kyseeseen reaktiokkyisinä jäännöksinä Z esimerkiksi halogeeniatomit, reaktiokkyiset

merkaptoryhmät (varsinkin metyylimerkapto- ja bentsyylimerkaptoryhmä) ja trimetyylisilyylioksiiryhmä.

Keksinnön mukaisen menetelmän toteutuksessa annetaan puriiniribosidien II reagoida amiinien III kanssa jossakin inertissä liuottimessa (esimerkiksi n-propanolissa, isopropanolissa, butanolissa, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa) ja liuoksessa on mieluummin mukana jotakin tertiääristä amiinia (esimerkiksi trietyyliamiinia) huoneenlämmössä tai hieman kohotetussa lämpötilassa. Mikäli reaktion aikana asyylijäännökset osittain lohkeavat, ne voidaan korvata jälkeinpäin jälkiasyloinnin avulla.

Asyloimisaineina tulevat kyseeseen varsinkin reaktiokykyiset karbonihappojohdannaiset, kuten esimerkiksi halogenidit, anhydridit, atsidit, imidatsolidit ja aktivoituneet esterit. Asylointi tapahtuu esimerkiksi Schotten-Baumann'in reaktion olosuhteissa tai lisäämällä liuokseen tertiääristä amiinia, kuten esimerkiksi pyridiiniä tai dimetyylianiiliiniä, jossakin inertissä liuottimessa; tertiääristä amiinia käytetään mieluummin ylimäärä.

Siinä tapauksessa, että yhdisteiden II hydroksyyli-ryhmät halutaan sulkea intermediäärisesti, käytetään sokerikemiassa tavanmukaisia suojaryhmiä. Tällöin tulevat kyseeseen asyyliryhmät (etupäässä asetyyli- tai bentsoyylijäännökset) tai käytetään ketaaleja, esimerkiksi 2',3'-isopropylideeniyhdisteitä, jotka voidaan kondensaation tapahtuttua muuttaa helposti happojen, esimerkiksi muurahaishapon tai laimean mineraalihapon avulla vapaiksi 2',3'-dihydroksiyhdisteiksi; sen sijaan suojaryhminä käytetyt asyylijäännökset voidaan lohkaista alkalisesti.

Lähtöaineina käytettyjä puriiniribosideja II, joissa Z merkitsee halogeeniatomia, on selostettu Coll. Czech. Chem. Comm. 30, 1880 (1965); yhdisteet II, joissa Z tarkoittaa merkaptoryhmää, ovat tunnetut julkaisusta Chem. Pharm. Bull. 12, 951, (1964); yhdisteet II, joissa Z merkitsee trimetyylisilyylioksi-jäännöstä, on mainittu Ang. Chem. 84, 347 (1972).

Keksinnön mukaisina lääkkeinä tulevat kyseeseen kaikki tavanmukaiset oraaliset ja parenteraaliset käyttömuodot, esimerkiksi tabletit, kapselit, drageet, siirapit, liuokset, suspensiot, tipat, suppositoriot jne. Tätä tarkoitusta varten vaikutusaine sekoitetaan kiin-

teiden tai nestemäisten kantaja-aineiden joukkoon ja saatetaan tämän jälkeen haluttuun muotoon. Kiinteitä kantaja-aineita ovat esimerkiksi maitosokeri, manniitti, tärkkelys, talkki, metyyliiselluloosa, piihapo, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, agar-agar ja gelatiini, joihin lisätään haluttaessa väri- ja makuaineita. Injektioliuoksia varten käytettävien kantaja-aineiden tulee olla steriilejä ja ne täytetään etupäässä ampulleihin.

Farmakologisesti sopivia suoloja saadaan tavalliseen tapaan neutra-loimalla vapaa emäs I ei-toksisilla epäorgaanisilla tai orgaanisilla hapoilla, esimerkiksi käyttäen suolahappoa, rikkihappoa, fosforihappoa, bromivetyhappoa, etikkahappoa, maitohappoa, sitruunahappoa, oksaalihappoa, omenahappoa, salisyylihappoa, malonihappoa tai meripihkahappoa.

Keksinnön mukaista menetelmää valaistaan seuraavissa esimerkeissä lähemmin.

Esimerkki 1

N(6)-syklopentyyli-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiini

6,3 g 2',3',5'-tri-O-asetyyli-6-kloori-9-(β -D-ribofuranosyyli)-purii-nia ja 8,1 g N-syklopentyyli-tenyyli-(2)-amiinia kuumennetaan 8 tun-tia kiehumispisteessä 50 ml:ssa n-butanolia. Sen jälkeen liuos lai-mennetaan käyttäen 100 ml ligroiinia ja lisätään suolahappoa, jossa on eetteriä. Reaktioseos pestään 3 kertaa vedellä, kuivataan ja liuo-tin haihdutetaan vakuuissa pois. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan meta-nolia ja liuokseen lisätään 10 ml 2-n natriummetylaattiliuosta ja lämmitetään 10 minuutin ajan pystyjäähdyttäjän kanssa. Seos haihdu-tetaan kuiviin, jäännös liuotetaan kloroformiin ja kloroformiliuos pestään laimealla etikkahapolla ja vedellä. Liuos kuivataan ja haih-dutetaan kuiviin, jolloin saadaan öljyä, joka kiteytyy eetteri/etik-kaesteri-seoksesta (2:1). Puhdistetaan vielä kiteyttämällä uudestaan vesi/isopropanolista, johon on lisätty aktiivihhiiltä. Saadaan 3,2 g (48,5 % teor. määrästä) N(6)-syklopentyyli-N(6)-tenyyli-(2)-adeno-siinia, sp. 123-125°C.

Analogisella tavalla saadaan

a) 2',3',5'-tri-O-asetyyli-6-kloori-9-(β -D-ribofuranosyyli)-puriinista ja N-isobutyylitenyyli-(2)-amiinista

N(6)-isobutylyli-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiinia
sp. 115-120°C (56 % teor. määrästä);

b) 2',3',5'-tri-O-asetyyli-6-kloori-9-(β-D-ribofuranosyyli)-
puriinista ja N-(n-butylyli)-tenyyli-(2)-amiinista
N(6)-(n-butylyli)-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiinia
sp. 137-138°C (51 % teor. määrästä);

c) 2',3',5'-tri-O-asetyyli-6-kloori-9-(β-D-ribofuranosyyli)-
puriinista ja N-(pentyyli-3)-tenyyli-(2)-amiinista
N(6)-(pentyyli-3)-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiinia
sp. 168-170°C (40 % teor. määrästä);

d) 2',3',5'-tri-O-asetyyli-6-kloori-9-(β-D-ribofuranosyyli)-
puriinista ja N-metyylifurfuryyliamiinista
N(6)-metyyli-N(6)-furfuryyli-adenosiinia
sp. 124-126°C (40 % teor. määrästä);

e) 2',3',5'-tri-O-asetyyli-6-kloori-9-(β-D-ribofuranosyyli)-
puriinista ja N-(pentyyli-3)-furfuryyliamiinista
N(6)-(pentyyli-3)-N(6)-furfuryyli-adenosiinia
sp. 126-128°C (38 % teor. määrästä);

f) 2',3',5'-tri-O-asetyyli-6-kloori-9-(β-D-ribofuranosyyli)-
puriinista ja N-sykloheksyyli-furfuryyliamiinista
N(6)-sykloheksyyli-N(6)-furfuryyli-adenosiinia
sp. 162-164°C (33 % teor. määrästä).

Esimerkki 2

N(6)-sykloheksyyli-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiini

6,3 g 2',3',5'-tri-O-asetyyli-6-kloori-9-(β-D-ribofuranosyyli)-pu-
riinia ja 9,0 g N-sykloheksyyli-tenyyli-(2)-amiinia kuumennetaan 50
ml:ssa n-butanolia 3-4 tuntia pystyjäähdyttäjän kanssa. Kun on lisät-
ty ligroiinia ja eetteriä sisältävää suolahappoa, liuos pestään kolme
kertaa vedellä, kuivataan tämän jälkeen ja haihdutetaan kuiviin.
Jäännös liuotetaan 50 ml:aan metanolia ja lisätään 10 ml 2-n natrium-
metylaattiliuosta, jonka jälkeen kuumennetaan 10 minuuttia kiehumis-
pisteessä. Seos haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan klorofoor-
miin ja liuos pestään laimealla etikkahapolla ja vedellä.

Kun kloroformifaasi on kuivattu ja haihdutettu kuiviin saadaan öljy, joka kiteytyy eetteri/etikkahappoesteristä. Lisäpuhdistusta varten kiteytetään vielä kaksi kertaa eetteri/etikkahappoesteristä (2:1) aktiivihiiiltä samalla lisäten. Saadaan 1,8 g (27 % teor. määrästä) N(6)-sykloheksyyli-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiinia, sp. 152-154°C.

Esimerkki 3

N(6)-syklopentyyli-N(6)-furfuryyli-adenosiini

6,3 g 2',3',5'-tri-O-asetyyli-6-kloori-9-(β-D-ribofuranosyyli)-puriinia ja 7,5 g N-syklopentyyli-furfuryyliamiinia kuumennetaan 50 ml:ssa n-butanolia 3-4 tuntia pystyjäähdyttäjän kanssa. Työskennellään samoin kuin edellä olevissa esimerkeissä. Näin saatu öljy kiteytyy eetteriä lisättäessä. Lisäpuhdistus tapahtuu kiteyttämällä uudelleen kaksi kertaa, ensiksi seoksesta, jossa on sykloheksaania ja hieman isopropanolia sekä aktiivihiiiltä, lopuksi vedestä. Saadaan 1,8 g (29 % teor. määrästä) N(6)-syklopentyyli-N(6)-furfuryyli-adenosiinia, sp. 98-100°C.

Esimerkki 4

N(6)-isobutyyli-N(6)-furfuryyli-adenosiini

6,3 g 2',3',5'-tri-O-asetyyli-6-kloori-9-(β-D-ribofuranosyyli)-puriinia ja 6,9 g N-isobutyyli-furfuryyliamiinia kuumennetaan 50 ml:ssa n-butanolia 3-4 tuntia kiehumapisteessä. Valmistus tapahtuu analogisesti edellisten esimerkkien kanssa. Raakatuote on kiteytymätöntä öljyä. Lisäpuhdistusta varten se puhdistetaan piigeeleä sisältävässä pylväässä kromatograafisesti (liuotin: kloroformi/metanoli suhteessa 95:5). Fraktiot, jotka sisältävät ko. ainetta, yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös liuotetaan eetteriin, johon on lisätty hieman etikkaesteriä ja liuos tiputetaan ligroiinin päälle. Muodostunut sakka suodatetaan nopeasti ja kuivataan. Saadaan 2,0 g (33 % teor. määrästä) amorfista N(6)-isobutyyli-N(6)-furfuryyli-adenosiinia, joka alkaa sintrautua 55°C:ssa.

Esimerkki 5

2',3',5'-tri-O-asetyyli-N(6)-syklopentyyli-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiini

11,0 g 2',3',5'-tri-O-asetyyli-6-kloori-9-(β-D-ribofuranosyyli)-puriinia ja 14,0 g N-syklopentyyli-tenyyli-(2)-amiinia kuumennetaan 75 ml:ssa n-butanolia 6-8 tuntia kiehumapisteessä. Lisätään ligroiinia ja eetteriä sisältävää suolahappoa ja pestään liuos sen jälkeen vedellä, kuivataan tämän jälkeen ja haihdutetaan kuiviin. 6,5 g näin

saadusta raakatuotteesta (13,0 g), josta ohutlevykromatogrammin perusteella on osittain lähtenyt vähän asetyyliiryhmiä pois, liuotetaan 50 ml:aan absoluuttista pyridiiniä. Lisätään varovasti 20 ml etikka-happoanhydridiä ja annetaan seoksen olla astiassaan yli yön huoneen-lämmössä. Sen jälkeen haihdutetaan vakuumissa kuiviin ja jäännös liuo-tetaan kloroformiin. Liuos pestään laimennetulla rikkihapolla ja ve-dellä, kuivataan tämän jälkeen ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös ei kiteydy, se saostetaan etikkaesteri/ligroiinista lämpötilassa -40°C. Saadaan 3,6 g (55 % teor. määrästä) amorfista 2',3',5'-tri-O-asetyy-li-N(6)-syklopentyyli-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiinia, joka alkaa sint-rautua 50°C:ssa.

Esimerkki 6

2',3',5'-tri-O-nikotinyyli-N(6)-syklopentyyli-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiini

4,0 g N(6)-syklopentyyli-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiinia (kts. esimerk-kiä 1), 9,5 g nikotiinihappoatsidia ja 10 ml trietyyliamiinia liuo-tetaan 50 ml:aan dimetyyliformamidia. Seos säilytetään 3 päivää huoneenlämmössä. Sen jälkeen poistetaan liuotin vakuumissa ja jään-nös otetaan etikkaesteriin.

Etikkaesterifaasi pestään natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan vakuumissa kuiviin. Jäännös puhdistetaan kromatograafisesti piigeelipylväässä (liuotin: ensiksi metyleeniklo-ridi/metanoli 98:2 ylimääräisen nikotiinihappoatsidin poistamiseksi, sen jälkeen samat liuottimet suhteessa 1:1). Yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös saostetaan etikkaesterin ja ligroiinin seoksesta. Saadaan 4,9 g (70 % teor. määrästä) amorfista 2',3',5'-tri-O-nikotinoyyli-N(6)-syklopentyyli-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiinia, joka sintrautuu 70°C:ssa.

Esimerkki 7

2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-N(6)-syklopentyyli-N(6)-furfuryyli-adenosiini

Liuokseen, jossa on 5,4 g N(6)-syklopentyyli-N(6)-furfuryyliadenosii-nia (kts. esimerkkiä 3) 50 ml:ssa absoluuttista pyridiiniä, lisätään varovaisesti 6 ml bentsoyylikloridia. Seos jätetään yöksi huoneen-lämpöön, tämän jälkeen työskennellään kuten esimerkissä 5. Tämä näin saatu raakatuote puhdistetaan piihappogeelipylväässä kromatograafi-sesti (liuotin metyleenikloridi/metanoli suhteessa 98:2). Yhdistettä

sisältävät fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin ja jäännös, joka ei kiteydy, saostetaan etikkaesteri/ligroiinista -40°C :ssa. Saadaan 4,4 g (46,5 % teor. määrästä) amorfista 2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-N(6)-syklopentyyli-N(6)-furfuryyli-adenosiinia, joka sintrautuu 60°C :ssa.

Analogisella tavalla saadaan

N(6)-syklopentyyli-N(6)-furfuryyli-adenosiinista ja etikkahappo-anhydridistä

2',3',5',tri-O-asetyyli-N(6)-syklopentyyli-N(6)-furfuryyli-adenosiinia, joka sintrautuu 40°C :ssa (40 % teor. määrästä).

Esimerkki 8

N(6)-sykloheksyyli-N(6)-/2-tienyyli-(2)-etyyli7-adenosiini

4,3 g 6-kloori-9-(β -D-ribofuranosyyli)-puriinia ja 7,0 g N-sykloheksyyli- β -tienyyli-(2)-etyyliamiinia kuumennetaan 70 ml:ssa butanolia 2 tuntia pystyjäähdyttäjän kanssa. Reaktioseos haihdutetaan vakuumissa kuiviin ja jäljelle jäävää siirappimaista ainetta käsitellään 2 kertaa kulloinkin 100 ml:lla kuumaa vettä, mikä heitetään pois. Jäännös kiteytetään metanolista; saadaan 4,2 g (61 % teor. määrästä) N(6)-sykloheksyyli-N(6)-/2-tienyyli-(2)-etyyli7-adenosiinia, jonka sp. on $177-178^{\circ}\text{C}$.

Analogisella tavalla saadaan 6-kloori-9-(β -D-ribofuranosyyli)-purii-nista ja

a) N-isobutyyli- β -furyyli-(2)-etyyliamiinista

N(6)-isobutyyli-N(6)-/2-furyyli-(2)-etyyli7-adenosiinia, sp. $130-132^{\circ}\text{C}$ (56 % teor. määrästä);

b) N-syklopentyyli- β -furyyli-(2)-etyyliamiinista

N(6)-syklopentyyli-N(6)-/2-furyyli-(2)-etyyli7-adenosiinia, sp. $100-102^{\circ}\text{C}$ (47 % teor. määrästä);

c) N-bisyklo/2,2,17heptyyli-(2)- β -furyyli-(2)-etyyliamiinista

N(6)-bisyklo/2,2,17heptyyli-(2)-N(6)-/2-furyyli-(2)-etyyli7-adenosiinia, sp. $77-80^{\circ}\text{C}$ (40 % teor. määrästä);

d) N-isobutyyli- β -tienyyli-(2)-etyyliamiinista

N(6)-isobutyyli-N(6)-/2-tienyyli-(2)-etyyli7-adenosiinia,
sp. 166-167°C (53 % teor. määrästä);

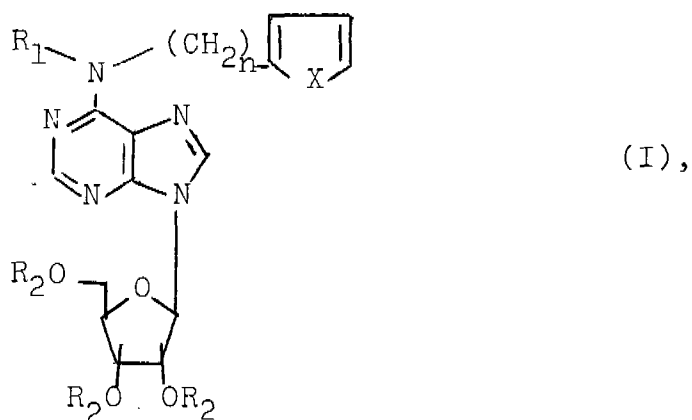
e) N-syklopentyyli- β -tienyyli-(2)-etyyliamiinista
N(6)-syklopentyyli-N(6)-/2-tienyyli-(2)-etyyli7-adenosiinia,
sp. 65-69°C (26 % teor. määrästä);

f) N-bisyklo/2,2,1heptyyli-(2)-tenyyli-(2)-amiinista
N(6)-bisyklo/2,2,1/heptyyli-(2)-N(6)-tenyyli-(2)-adenosiinia,
sp. 92-95°C (35 % teor. määrästä);

g) N-sykloheksyyli- β -furyyli-(2)-etyyliamiinista
N(6)-sykloheksyyli-N(6)-/2-furyyli-(2)-etyyli7-adenosiinia,
sp. 160-162°C (62 % teor. määrästä).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa N(6)-disubstituoituja adenosiinijohdannaisia, joiden yleinen kaava on I



jossa

R_1 merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alempaa alkyyliiryhmää, sykloalkyyli- tai bisykloalkyyliiryhmää

R_2 merkitsee vetyä tai asyylijäännöstä

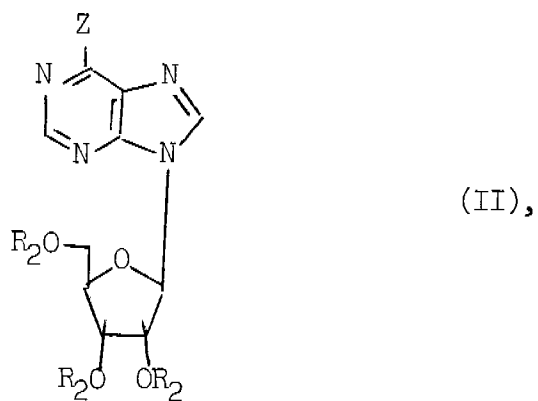
X on happi tai rikki ja

n merkitsee lukuja 1-3,

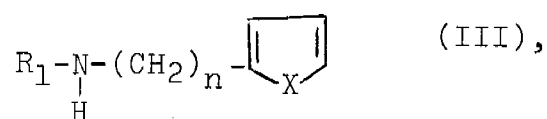
samoin kuin niiden farmakologisesti sopivia suoloja,

t u n n e t t u siitä, että annetaan

puriiniribosidien, joiden yleinen kaava on II



jossa Z merkitsee reaktiokykyistä jäännöstä ja R_2 merkitsee samaa kuin edellä on määriteltä, reagoida amiinien kanssa, joiden yleinen kaava on III



jossa R_1 , X ja n merkitsevät samaa kuin edellä on mainittu, ja soke-riijäännöksen hydroksyyli-ryhmät mahdollisesti suojataan väliaikaisesti, jonka jälkeen siinä tapauksessa, että R_2 merkitsee vetyä, asyloidaan haluttaessa ja muutetaan saadut yhdisteet mahdollisesti farmakologisesti sopiviksi suoloikseen.