

P- 45,638

Case F-1739 Q

382835

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TANABE SEIYAKU CO., LTD.

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 21, 3-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka,
Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE ADE
NINA"

(Clase internacional C07d)

30-9-70

-1-

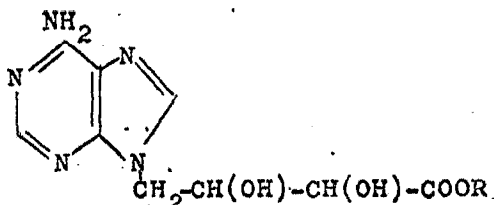
**POOR
QUALITY**



-5

Esta invención se refiere a un nuevo derivado de adenina representado por la fórmula

5



10

en la que R es un grupo de isobutilo, isocamilo ó 1-metil-n-butilo.

15

Se ha comprobado en la invención que puede aislarse una sustancia hipocolesterolémica (denominada en adelante en la Memoria "Eritadenina") a partir de la seta comestible "Shiitake" (*Lentinus Edodes* Sing.), en forma de cristales puros, y se ha confirmado por espectrometría, estudios de degradación y síntesis total que su estructura química es la del ácido 4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2(R),3(R)-dihidroxibutírico (configuración D-eritre). Se han podido preparar ahora con éxito nuevos derivados representados

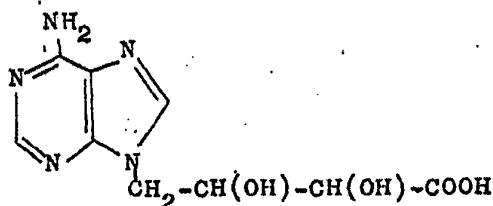
20

per la fórmula (I) antes citada, derivados cuya actividad hipocolesterolémica es más potente que la de la Eritadenina.

25

Según la presente invención, el compuesto (I) puede prepararse por esterificación del compuesto que tiene la fórmula:

30





con el alcohol correspondiente, de una manera convencional.

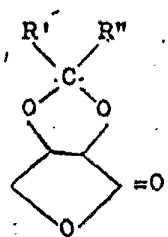
Es decir, el compuesto (I) puede prepararse sometiendo el compuesto (II) a la reacción de condensación con un compuesto que tiene la fórmula



donde R es como se ha definido anteriormente.

La reacción de condensación de la presente invención puede llevarse a cabo preferiblemente mezclando el compuesto (II) y el alcohol (III) en presencia de un ácido ó halogenuro de tionilo. Son ejemplos adecuados del ácido el cloruro de hidrógeno seco, el ácido sulfúrico concentrado o el ácido p-toluensulfónico. Cuando se utiliza un halogenuro de tionilo, tal como el cloruro de tionilo, se prefiere utilizar el halogenuro de tionilo en una proporción equimolar con respecto al compuesto (III) de partida. Cuando se utiliza el ácido, la reacción es llevada a cabo adecuadamente a temperatura ambiente, o bajo calentamiento moderado. Cuando se utiliza el halogenuro de tionilo, la reacción puede efectuarse preferiblemente a temperatura ambiente o con enfriamiento con hielo. Alternativamente, el compuesto (I) puede prepararse sometiendo la sal metálica del compuesto (II), tal como la sal de sodio, potasio o litio, a la reacción de condensación con el correspondiente halogenuro o éster de tosilo del alcohol (III).

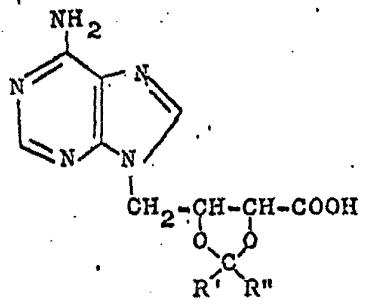
El compuesto de partida, ácido 4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,3-dihidroxi-butírico, puede prepararse haciendo reaccionar un acetal o cetal de 2,3-dihidroxi-eritrono lactona de la fórmula:



(IV)

donde $\begin{matrix} R' \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ R'' \end{matrix}$ es el resto de dicho acetal o cetal, con una sal metálica de adenina en su posición 9-, para dar el derivado correspondiente del ácido 4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-butírico representado por la fórmula

10



(V)

15

donde $\begin{matrix} R' \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ R'' \end{matrix}$ es como se ha definido anteriormente. -
 Así, el compuesto (V) es hidrolizado para dar el compuesto (II).

20

Alternativamente, el compuesto de partida puede prepararse haciendo reaccionar 4-halo-5-nitro-6-amidopirimidina con ácido 4-amino-2,3-dihidroxi-butírico; reduciendo el producto para convertir su grupo nitro en grupo amínico; y sometiendo el ácido 4-(5,6-diamino-4-pirimidil) amino-2,3-dihidroxi-butírico resultante a una reacción de ciclación.

25

La reacción anterior puede ser aplicable a los isómeros ópticos de los compuestos (II) y (V) sin epimeri

30



zación. Per ejemplo, si se emplea el ácido 4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2(R)-dihidrexibutírico como compuesto (II) de partida, puede obtenerse el correspondiente éster ópticamente activo de la misma configuración estructural.

5 La actividad hipocolesterolémica del éster de la presente invención resultó ser, de los experimentos farmacológicos de la invención, de aproximadamente 1.000 veces la del Clofibrate (nombre químico: 2-paraclorofenoxi-2-metil-propionato de etilo), que ha sido conocido hasta ahora como uno de los agentes hipocolesterolémicos más efectivos. A continuación se expone una comparación de la actividad hipocolesterolémica e hipotriglicéridémica de este compuesto con los de la presente invención:

Experimento

15 El compuesto tabulado en la Tabla 1 fué añadido a una sustancia dieta comercial (adquirida a la Japan CLEA Company) con la que fueron mantenidos durante 7 días ratas macho de la raza Sprague-Dawley, que pesaban 140-160 g. (constando cada grupo de ensayo de 8 ratas). Después del período experimental, se determinaron el colesterol y el triglicérido totales en el suero de las ratas, por el método de Zak y el método de Van-Handel y Zilvermit, respectivamente.

25 Los descensos porcentuales de colesterol total y triglicérido total en el suero se calcularon por medio de la fórmula siguiente:



concentración media de co
lesterol total o triglicé
rido total en el grupo se
metido a medicación

Descenso, % = 1 - $\frac{\text{concentración media de co}}{\text{lesterol total o triglicé}} \times 100$
rido total en el grupo de
control.

Los resultados se muestran en la Tabla I. (El consumo de
alimento en las ratas sometidas a ensayo estaba en un in
tervalo de aproximadamente 16'5 a 17'5 g/día/rata).

Tabla 1

Suplementos	Descenso percentual en el colesterol to tal en el suero, %	Descenso percen- tual en el trigli- cérido total en el suero, %

Compuestos, % en la dieta		

Eritadenina		
" , sal de Na hemihidrato 0'01	26	49
" , " 0'001	8	19
" , éster isobutílico 0'0002	27	37
" , éster isoamílico 0'0002	29	14
" , éster 1-metil-n-buti- lico 0'0002	32	-
" , " 0'0001	24	36
Clofibrato 0'2	28	62
" 0'05	15	31



La toxicidad de los derivados es extremadamente baja. Per ejemplo, cuando se administran por vía oral a ratones que pesan 20-25 g., la toxicidad aguda (LD₅₀) de los ésteres de la presente invención es de más de 1000 mg/kg. Les 5 ratones a los que se administró por vía oral - una dosis de 2000 mg/kg de éster iseamfílico ó 1-metil-n-butílico de Eritadenina sobrevivieron durante más de 48 horas.

Los nuevos derivados de la presente invención son particularmente ventajosos para tratar o prevenir la hipercolesterolemia que acompaña a la arteriosclerosis, o los accidentes vasculares cerebrales. Pueden usarse tanto en formas administrables por vía oral como por vía parental, en asociación con un vehículo farmacológicamente aceptable. Las dosis diarias preferibles se calculan en aproximadamente 1 a 3 mg. para el hombre adulto, aunque las dosis pueden aumentarse o disminuirse según el grado de los síntomas.

Ejemplo 1

Se prepara una suspensión de 550 mg. de ácido 4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2(R),3(R)-dihidroxi-butírico en 55 ml. de isobutanol anhidro, y se hace pasar cloruro de hidrógeno gaseoso seco a la suspensión hasta que ésta se satura con cloruro de hidrógeno, a 40-50°C. La mezcla se deja reposar durante 48 horas, y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. Los cristales crudos resultantes se secan y se disuelven en metanol. Después, la disolución se hace pasar a través de una columna de Amberlite IR-45 (forma de OH⁻) y el eluido se concentra. El residuo es cristalizado a partir de etanol. Se obtienen



328 mg. de 4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2(R),3(R)-dihidroxi-
tirato de isobutilo.

P. de f. 177-179°C.

El clorhidrato: p. de f. 189-192°C (con descomp.)

5 Ejemplo 2

Una suspensión de 10 g. de ácido 4-(6-amino-9H-
purin-9-il)-2(R),3(R)-dihidroxi-
sulfúrico concentrado en 500 ml. de alcohol isoamílico se
agita a 80-100°C durante 4 horas. Después de enfriarla a
10 60°C, la mezcla se neutraliza añadiendo 80 g. de Amberlite
IR-45 (forma de OH⁻) y se filtra. El disolvente se separa
de la mezcla por evaporación bajo presión reducida. El re-
siduo resultante se lava con una pequeña cantidad de ace-
tonitrilo. Se obtienen 9'34 g. de 4-(6-amino-9H-purin-9-
15 il)-2(R),3(R)-dihidroxi-
tirato de isoamilo.

P. de f. 160-168°C.

La recristalización a partir de etanol-acetoni-
trilo da una muestra purificada de p. de f. 161-163°C.

Ejemplo 3

20 Una suspensión de 10 g. de ácido 4-(6-amino-9H-
purin-9-il)-2(R),3(R)-dihidroxi-
sulfúrico concentrado y 500 ml. de 1-metil-n-butanol se
trata de la misma manera descrita en el Ejemplo 2. Se ob-
tienen 7'0 g. de éster 1-metil-n-butílico del ácido 4-(6-
25 amino-9H-purin-9-il)-2(R),3(R)-dihidroxi-
butírico.

P. de f. 136-142°C.

La recristalización a partir de etanol-acetoni-
trilo da una muestra purificada de p. de f. 142-148°C.

La presente solicitud que corresponden a las pre-
30 sentadas en Japón el 19 de Agosto de 1.969, bajo el número

10 DIC 1970



65438/69, y 18 de Febrero de 1.970, N° 13997/70, se acogen a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

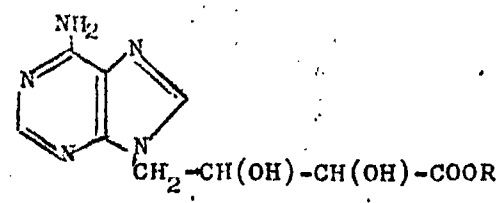
5

REIVINDICACIONES

10

1ª.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de adenina de la fórmula general

15



20

donde R es un grupo de isobutilo, isoamilo o 1-metil-n-butilo, caracterizado porque comprende la esterificación de ácido 4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,3-dihidroxi-butirico con un compuesto de la fórmula ROH en que R tiene los significados anteriormente definidos.

25

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un isómero ópticamente activo de ácido 4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,3-dihidroxi-butirico.

30

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un isómero de tipo D-



-eritro de ácido 4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,3-dihidroxi-
butírico.

4.- Un procedimiento de preparar nuevos derivados de adenina.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

1053576

Madrid,

P.A.