



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0721308-5 A2



* B R P I 0 7 2 1 3 0 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 26/12/2007

(43) Data da Publicação: 25/03/2014

(RPI 2255)

(51) *Int.Cl.:*

C07D 473/30

C07H 19/167

C07H 19/173

(54) Título: MÉTODO PARA PRODUZIR CRISTAIS DE UM COMPOSTO DE PURINA NUCLEOSÍDEO. **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 19/01/2007 JP 2007-010494

(73) Titular(es): Ajinomoto Co., Inc

(72) Inventor(es): Hiroya Ueda, Masaki Naito, Minoru Harada, Yoshitomo Kimura

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007074971 de 26/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/087839de 24/07/2008

“MÉTODO PARA PRODUZIR CRISTAIS DE UM COMPOSTO DE PURINA NUCLEOSÍDEO”

Campo Técnico da Invenção

5 A presente invenção diz respeito a um método para produzir cristais de um composto de purina nucleosídeo que tem excelente estabilidade no armazenamento e particularmente esta diz respeito a métodos para a produção de cristais de 2',3'-didesoxiinosina (DDI) que são úteis como uma droga medicinal tal como uma droga anti-AIDS.

Fundamentos da Invenção

10 Um composto de 2',3'-didesoxipurina nucleosídeo tem uma ação antiviral que é utilizável para uma droga anti-AIDS, por exemplo. Portanto, este pode ser usado como uma droga medicinal (por exemplo, ver Literatura de Patente 1 e Literatura que não de Patente 1). Vários métodos para produzir um composto de 2',3'-didesoxipurina nucleosídeo foram
15 relatados (por exemplo, ver Literaturas de Patente 2 a 7).

Entretanto, os cristais de 2',3'-didesoxiinosina são decompostos durante o armazenamento para a produção de hipoxantina, e, portanto, foi observado que existe um problema na estabilidade de seu armazenamento de longo período.

20	Literatura de Patente 1:	JP-A 61-280500
	Literatura de Patente 2:	JP-A 01-224390
	Literatura de Patente 3:	JP-A 02-117689
	Literatura de Patente 4:	JP-A 02-291291
	Literatura de Patente 5:	JP-A 03-227997
25	Literatura de Patente 6:	JP-A 06-041129
	Literatura de Patente 7:	JP-A 06-041130
	Literatura que não de Patente 1:	J. Med. Chem., 30, 440 (1987)

Divulgação da Invenção

O objetivo da presente invenção é fornecer métodos para a produção de cristais de um composto de purina nucleosídeo e particularmente cristais de 2',3'-didesoxiinosina que tem excelente estabilidade no armazenamento evitando que os cristais se decomponham durante o armazenamento.

Estudou-se completamente os métodos para a produção de cristais de um composto de purina nucleosídeo para solucionar o problema acima e observaram que capacidade de armazenagem excelente pode ser obtida regulando-se a concentração de fosfato ligado aos cristais de um composto de purina nucleosídeo dentro de uma faixa específica. A presente invenção foi completada com base nesta descoberta.

Isto é, a presente invenção fornece um método para produzir cristais de um composto de purina nucleosídeo que tem a concentração de fosfato ligado aos cristais de 25 ppm ou mais e têm a capacidade de armazenagem excelente; o dito método compreende as etapas de: (1) preparar uma solução aquosa que compreende um íon de fosfato (PO_4^{3-}) e um composto de purina nucleosídeo e (2) cristalização do composto de purina nucleosídeo da solução aquosa.

Melhor Maneira de Realizar a Invenção

O método para produzir cristais de um composto de purina nucleosídeo da presente invenção compreende a etapa de preparar uma solução aquosa que compreende um íon de fosfato (PO_4^{3-}) e um composto de purina nucleosídeo.

Os exemplos do composto de purina nucleosídeo cristalizados pelo método de produção da presente invenção incluem inosina, guanosina, adenosina e sua forma 2',3'-didesóxi. Entre estes, o composto de 2',3'-didesoxipurina nucleosídeo, tal como as formas 2',3'-didesóxi de inosina, guanosina e adenosina são úteis no método de produção da presente invenção.

Particularmente, 2',3'-didesoxiinosina é útil no método de produção da presente invenção.

Os cristais de um composto de purina nucleosídeo obtidos pelo método de produção da presente invenção preferivelmente têm a concentração de fosfato ligado aos cristais de 25 ppm ou mais, por exemplo, 25 ppm a 2000 ppm. É possível melhorar a estabilidade no armazenamento de cristais de um composto de purina nucleosídeo pela regulação da concentração de fosfato dentro de uma tal faixa. A concentração do fosfato é, mais preferivelmente 50 ppm ou mais, por exemplo, 50 ppm a 2000 ppm.

A concentração de um íon de fosfato em uma solução aquosa que compreende um composto de purina nucleosídeo é, preferivelmente 3 g/L ou mais, por exemplo, 3 g a 20 g/L. Isto torna mais fácil regular a concentração do fosfato ligado aos cristais finalmente obtidos de um composto de purina nucleosídeo dentro de uma faixa apropriada regulando a concentração de um íon de fosfato dentro de uma tal faixa. A concentração de um íon de fosfato é, mais preferivelmente 5 g/L ou mais, por exemplo, 5 g a 20 g/L.

A seguir, o método para produzir dos cristais do composto de purina nucleosídeo da presente invenção compreende a etapa de cristalização do composto de purina nucleosídeo da solução aquosa.

O método de cristalização do composto de purina nucleosídeo não são particularmente limitados e o composto de purina nucleosídeo pode ser cristalizado usando-se um dispositivo e método de cristalização conhecidos.

Além disso, o método para produzir dos cristais do composto de purina nucleosídeo da presente invenção pode compreender a etapa de lavar os cristais obtidos de um composto de purina nucleosídeo com água ou uma solução aquosa que compreende um íon de fosfato.

A lavagem dos cristais do composto de purina nucleosídeo com água ou uma solução aquosa que compreende um íon de fosfato é conduzido de

modo que a concentração do fosfato ligada aos cristais do composto de purina nucleosídeo é de 25 ppm ou mais, por exemplo, 25 ppm a 2000 ppm e, mais preferivelmente 50 ppm ou mais, por exemplo, 50 ppm a 2000 ppm. A concentração do íon de fosfato da solução aquosa que compreende o íon de fosfato para a lavagem dos cristais de um composto de purina nucleosídeo é preferivelmente 3 g/L ou mais, por exemplo, 3 g/L a 20 g/L. Isto torna mais fácil a concentração do fosfato ligado finalmente aos cristais obtidos do composto de purina nucleosídeo com uma faixa apropriada pela regulagem da concentração de um íon de fosfato dentro de uma tal faixa. A concentração do íon de fosfato é, mais preferivelmente 5 g/L ou mais, por exemplo, 5 g/L a 20 g/L.

A concentração do fosfato ligado aos cristais do composto de purina nucleosídeo pode ser medida pelo método que compreende as etapas de dissolver os cristais com água e medir a sua concentração do mesmo com uma cromatografia de coluna descrita neste relatório descritivo. A razão em peso do fosfato medido aos cristais do composto de purina nucleosídeo está relacionada com uma concentração do fosfato ligado aos cristais.

Exemplos

(Exemplos 1 a 4 e Exemplos Comparativos de 1 a 4)

A 2',3'-didesoxiinosina foi dissolvida em uma solução aquosa que compreende 10 g/L de um íon de fosfato (PO_4^{3-}) para obter uma solução aquosa que compreende 100 g/L de 2',3'-didesoxiinosina. depois, os cristais de 2',3'-didesoxiinosina foram isolados pela cristalização da concentração e os cristais obtidos desta maneira foram lavados com água. A seguinte tabela 1 mostra a concentração do fosfato ligada à superfície dos cristais obtidos de 2',3'-didesoxiinosina.

A fim de examinar a estabilidade no armazenamento, os cristais obtidos foram armazenados em 60%, em umidade relativa de 75 % por 7 dias. A seguinte tabela 1 também mostra um aumento de hipoxantina nos cristais de 2',3'-didesoxiinosina após a armazenagem. Para comparação, a

Tabela 1 também mostra dados em cristais de 2',3'-didesoxiinosina que foram produzidos pelo mesmo método como o acima exceto que a 2',3'-didesoxiinosina foi dissolvida em uma solução aquosa que não compreende um íon de fosfato (PO_4^{3-}).

5 **Tabela 1**

	Conc. de radical fosfato sobre a superfície dos cristais (ppm/DDI)	Aumento de hipoxantina após armazenagem (%/DDI)
Exemplo 1	480	0,45
Exemplo 2	90	0,48
Exemplo 3	150	0,20
Exemplo 4	140	0,54
Exemplo Comparativo 1	0	2,24
Exemplo Comparativo 2	0	1,91
Exemplo Comparativo 3	0	2,21
Exemplo Comparativo 4	0	2,20

A partir dos resultados acima, é esclarecido que o aumento de hipoxantina de cada um dos Exemplos de 1 a 4 é menor do que aquele de cada um dos Exemplos Comparativos de 1 a 4 que tem uma concentração do fosfato na superfície dos cristais de 0 ppm.

10 A concentração do fosfato na superfície dos cristais e a quantidade de hipoxantina foram analisados nas condições da seguinte tabela 2

Tabela 2

	Conc. do radical fosfato	Quantidade de hipoxantina
Dispositivo	DIONEX ICS-1500	HPLC
Coluna	Ionpac A512A 4 x 200 mm	Shiseido CAPCELLPAK C18 4,6 x 250 mm
Temp. da coluna	35°C	40°C
Supressor	ASRS-ULTRA II-4 mm	-
Supressor atual v.	60 mA	-
Tempo de análise	15 min	15 min
Eluente/fase móvel	Na_2CO_3 , 2,7 mM, NaHCO_2 0,3 mM	Água destilada:acetonitrila (92,5 : 7,5)
Eluente/fluxo de fase móvel	1,5 ml/ min	1,2 ml/ min
Detector	Medidor de condutância	Dispositivo de absorção (254 nm)

(Exemplo Comparativo 5)

15 Os cristais de 2',3'-didesoxiinosina do Exemplo 3 ainda foram colocados em suspensão em água para remover o fosfato ligado à sua superfície. Usando-se os cristais obtidos de 2',3'-didesoxiinosina, a estabilidade no armazenamento destes foi examinada pelo mesmo método como aquele do Exemplo 1. A seguinte tabela 3 mostra seus resultados junto com aqueles do Exemplo 3.

Tabela 3

	Conc. de radical fosfato sobre a superfície dos cristais (ppm/DDI)	Aumento de hipoxantina após armazenagem (%/DDI)
Exemplo 3	150	0,20
Exemplo Comparativo 5	0	4,32

A partir dos resultados acima é esclarecido que embora os cristais de 2',3'-didesoxiinosina foram cristalizados de uma solução aquosa que compreende um íon de fosfato, quando o fosfato ligado à superfície dos cristais foi removido pela lavagem foram removidos pela lavagem destes com água, a quantidade de hipoxantina destes aumenta.

(Exemplos 5 a 13 e Exemplos Comparativos 6 a 10)

A 2',3'-didesoxiinosina foi dissolvida em uma solução aquosa que compreende 10 g/L de um íon de fosfato (PO_4^{3-}) para obter uma solução aquosa que compreende 100 g/L de 2',3'-didesoxiinosina. Depois, os cristais de 2',3'-didesoxiinosina foram isolados pela cristalização da concentração e os cristais obtidos desta maneira foram lavados com água. Naquele período, o grau de lavagem foi mudado para cada amostra e as amostras tendo uma concentração do fosfato ligada aos cristais de 2',3'-didesoxiinosina como mostrado na seguinte tabela 4 foram obtidos. Usando-se os cristais obtidos de 2',3'-didesoxiinosina, a estabilidade no armazenamento foi examinada pelo mesmo método como aquele do Exemplo 1. A seguinte tabela 4 mostra os resultados deste.

Tabela 4

	Conc. de radical fosfato sobre a superfície dos cristais (ppm/DDI)	Aumento de hipoxantina após armazenagem (%/DDI)
Exemplo Comparativo 6	0	2,47
Exemplo Comparativo 7	0	2,24
Exemplo Comparativo 8	0	2,20
Exemplo Comparativo 9	6	2,21
Exemplo Comparativo 10	8	1,91
Exemplo 5	26	1,38
Exemplo 6	29	1,03
Exemplo 7	41	1,19
Exemplo 8	45	0,90
Exemplo 9	52	0,70
Exemplo 10	76	0,97
Exemplo 11	118	0,90
Exemplo 12	138	1,26
Exemplo 13	173	1,04

A partir dos resultados acima, é esclarecido que o aumento de hipoxantina de cada um dos Exemplos Comparativos de 6 a 10 tendo uma concentração do fosfato na superfície dos cristais menor do que 25 ppm é maior do que aquela de cada um dos Exemplos de 5 a 13 tendo uma

5 concentração do fosfato na superfície dos cristais de 25 ppm ou mais.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para produzir cristais de um composto de purina nucleosídeo que tem a concentração de fosfato ligada aos cristais de 25 ppm ou mais e tem capacidade de armazenagem excelente;

5 caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de: (1) preparar uma solução aquosa que compreende um íon de fosfato (PO_4^{3-}) e um composto de purina nucleosídeo e (2) cristalização do composto de purina nucleosídeo da solução aquosa.

10 2. Método para produzir dos cristais do composto de purina nucleosídeo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ainda compreende a etapa de lavar o composto de purina nucleosídeo cristalizado com água ou uma solução aquosa que compreende um íon de fosfato.

15 3. Método para produzir dos cristais do composto de purina nucleosídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que o composto de purina nucleosídeo é um composto de 2',3'-didesoxipurina nucleosídeo.

20 4. Método para produzir dos cristais do composto de purina nucleosídeo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto de 2',3'-didesoxipurina nucleosídeo é 2',3'-didesoxiinosina.

5. Método para produzir dos cristais do composto de purina nucleosídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a concentração do fosfato ligada à superfície do composto de purina nucleosídeo é de 50 ppm ou mais.

RESUMO

“MÉTODO PARA PRODUZIR CRISTAIS DE UM COMPOSTO DE PURINA NUCLEOSÍDEO”

É divulgado um processo para a produção de um cristal de um
5 composto de purina nucleosídeo, particularmente um cristal de 2',3'-
didesoxiinosina, que não é decomposto durante o armazenamento e tem
capacidade de armazenagem excelente. É especificamente divulgado um
processo para a produção de um cristal de uma purina nucleosídeo que tem
uma concentração de fosfato ligado ao cristal de 25 ppm ou mais e tem
10 capacidade de armazenagem excelente. O processo compreende as etapas de:
(1) preparar uma solução aquosa contendo um íon de fosfato (PO_4^{3-}) e um
composto de purina nucleosídeo e (2) cristalização do composto de purina
nucleosídeo da solução aquosa.