

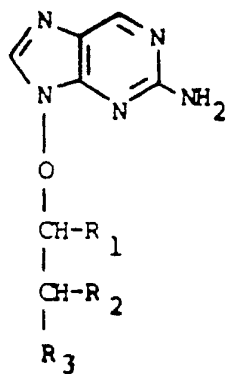
87 705

[Handwritten signature]

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto com a formula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



(I)

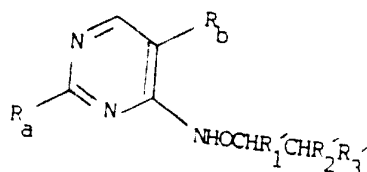
=====

BEECHAM GROUP, P.L.C.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 6-DESOXI-GUANINA"

em que

R_1 é hidrogênio ou CH_2OH ; R_2 é hidrogênio ou (quando R_1 é hidrogênio) hidroxí ou CH_2OH ; R_3 é CH_2OH ou (quando R_1 e R_2 são ambos hidrogênio) $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$; e em que qualquer um dos grupos OH em R_1 , R_2 e/ou R_3 podem apresentar-se sob a forma de seus derivados O-acilo, fosfato, acetal cíclico ou carbonato cíclico; processo esse que compreende o fecho de anel de um composto com a fórmula (II):



(II)

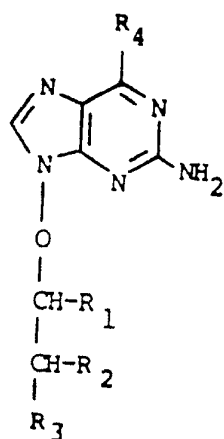
em que

R_a é amino ou um grupo ou átomo nele convertível; R_b é amino ou um derivado de amino e R_1' , R_2' e R_3' são R_1 , R_2 e R_3 , respectivamente, ou R_1 , R_2 e/ou R_3 em que o(s) grupo(s) OH é (são) protegido(s); e em seguida, a conversão de R_a quando diferente de amino, em amino; de R_1' , de R_2' em R_2 e/ou de R_3' em R_3 quando necessário; e/ou a formação facultativa de um seu sal ou derivado farmacêuticamente aceitável tal como definido.

Estes compostos são úteis como agentes antivirais.

Este invento relaciona-se com um novo processo para a preparação de derivados da 6-desoxi-guanina, úteis como agentes antivirais.

EP-A-242482, cuja apresentação é aqui incorporada como referência, indica compostos com a fôrmula (A) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis:



(A)

em que

R_1 é hidrogênio ou CH_2OH ;

R_2 é hidrogênio ou, (quando R_1 é hidrogênio), hidroxí ou CH_2OH ;

R_3 é CH_2OH ou, (quando R_1 e R_2 são ambos hidrogênio), $CH(OH)CH_2OH$;

R_4 é hidrogênio, hidroxí, amino ou OR_5

em que

R_5 é C_{1-6} alquilo, fenilo ou fenil C_{1-2} alquilo podendo qualquer uma das metades fenilo ser substituído por um ou dois grupos halo, C_{1-4} alquilo ou C_{1-4} alcoxi;

e em que qualquer um dos grupo OH em R_1 , R_2 e/ou R_3 pode apre

sentar-se sob a forma de seus derivados O-acilo, fosfato, acetal cíclico ou carbonatos cíclico.

Existem grupos decompostos com a fórmula (A) como se segue:

- (a) R_1 e R_2 são ambos hidrogênio e R_3 é CH_2OH , e seus derivados tal como foi definido;
- (b) R_1 é hidrogênio e R_2 e R_3 são ambos CH_2OH , e seus derivados como foi definido;
- (c) R_1 é hidrogênio, R_2 é hidroxí e R_3 é CH_2OH , e seus derivados como foi definido;
- (d) R_1 é CH_2OH , R_2 é hidrogênio e R_3 é CH_2OH , e seus derivados como foi definido;
- (e) R_1 e R_2 são ambos hidrogênio e R_3 é $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, e seus derivados como foi definido.

Exemplos de R_5 incluem metilo, etilo, n- e iso-propilo, fenilo e benzilo substituídos facultativamente por um ou dois metilo, etilo, n- e iso-propilo, metoxi, etoxi, n- e iso-propoxi, fluoro, cloro, bromo ou CF_3 .

Os derivados O-acilo são normalmente aqueles em que um ou dois grupos OH em R_1 , R_2 e/ou R_3 formam grupos de éster carboxílico; tais como C_{1-7} alcanoilo e benzoilo substituídos facultativamente por um ou dois C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halogênio ou CF_3 grupos. De preferência, os grupos de éster carboxílico são grupos C_{1-7} alcanoilo, tais como acetilo, propionilo, butirilo, heptanoilo e hexanoilo, com a maior preferência acetilo ou propionilo.

Exemplos de ésteres fosfato dos compostos com a fórmula (A) incluem aqueles em que um dos

grupos acílico -OH é substituído por grupos $(HO)_2-PO_2-$ ou seus sais, ou quando dois grupos -OH nos átomos de carbono são substituídos por um grupo em ponte $-O-P(OH)O_2-$.

Quando R_1 , R_2 e R_3 em conjunto contêm mais do que um grupo OH, podem ser formados grupos acetal cíclicos, tais como $-O-C(C_{1-3}alquil)_2-O-$ ou carbonato cíclico, tal como $-O-CO-O-$.

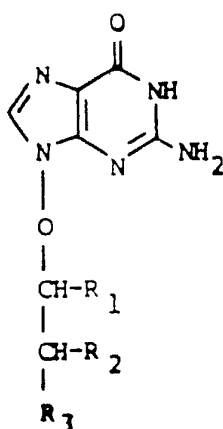
Exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis do composto com a fórmula (A) são sais de adição de ácido formados com um ácido farmacêuticamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido ortofosfórico e ácido sulfúrico. Sais farmacêuticamente aceitáveis também incluem os sais formados com bases orgânicas, de preferência com aminas, tal como etanolaminas ou diaminas; e metais alcalinos, tais como sódio e potássio.

Quando o composto com a fórmula (A) contem um grupo fosfato os sais apropriados incluem sais metálicos, tal como sais de metal alcalino, por exemplo sódio ou potássio, sais de metal terroso alcalino tal como cálcio ou magnésio e amônio ou sais de amônio substituídos, por exemplo os com alquilo inferior aminas tais como trietilamina, hidroxí-alquilo inferior aminas tais como 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina ou tris-(2-hidroxietil)-amina.

Será tomado em consideração que alguns compostos com a fórmula (A) têm pelo menos um centro assimétrico, sendo assim capazes de existir em mais de uma forma estereoisomérica. Os produtos do processo do invento incluem cada uma destas formas individualmente e suas misturas, incluem racematos. Os isômeros podem ser separados convencionalmente por métodos cromatográficos ou utilizados um agente de separação. Alternativamente, os isômeros individuais podem ser preparados por meio de síntese assimétrica

usando intermediários quirais.

Será ainda tomado em consideração que, quando R_4 é hidroxil na fórmula (B):



(B)

Os compostos com a fórmula (A) incluindo os seus sais de metal alcalino podem formar solvatos tais como hidratos e estes são incluídos em qualquer parte em que seja referido um composto com a fórmula (A) ou um seu sal.

Será também tomado em consideração que os compostos com a fórmula (A) em que R_4 é diferente de hidroxil são pró-drogas para os compostos com a fórmula (A) em que R_4 é hidroxil.

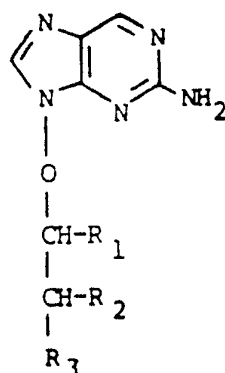
Os compostos são descritos como sendo úteis no tratamento de infecções causadas por vírus, especialmente vírus do herpes tais como herpes simplex do tipo 1, herpes simplex do tipo 2; vírus zoster da varicela; e também lentivírus tais como vírus da imunodeficiência humana.

São descritos dois processos alternativos para a preparação de compostos em que R_4 é hidrogênio, incluindo os dois, como passo final, a conversão de um composto correspondente com a fórmula (A) em que R_4 é cloro, em R_4 que seja hidrogênio, por meio de uma redução catalítica tal como é descrito por T.A. Krenitsky et. al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 3209 (1984).

Este método foi também descrito e utilizado para a preparação de outros derivados da desoxi guanina, tais como os descritos em EP-A-182024 e EP-A-186640.

Foi actualmente descoberto um novo processo que evita a necessidade de redução de um derivado da 6-cloropurina e resulta numa produção total aumentada.

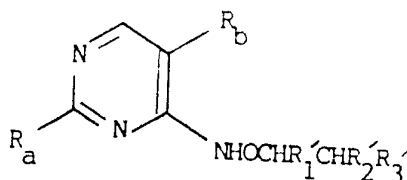
Consequentemente, o presente invento proporciona um processo para a preparação de um composto com a fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



(I)

em que R_1 , R_2 e R_3 são tal como foram definidos na fórmula (A); e em que quaisquer grupos OH em R_1 , R_2 e/ou R_3 podem apresentar-se sob a forma de seus derivados O-acilo, fosfato, acetal cíclico ou carbonato cíclico;

processo esse que compreende o fecho do anel de um composto com a fórmula (II):



(II)

em que R_a é amino ou um grupo ou átomo nele convertível; R_b é amino ou um derivado de amino e R'_1 , R'_2 e R'_3 são R_1 , R_2 e R_3 respectivamente ou R_1 , R_2 e/ou R_3 em que o(s) grupo(s) OH é/são protegidos; e em seguida convertendo R_a quando diferente de amino, em amino; R'_1 em R_1 , R'_2 em R_2 e/ou R'_3 em R_3 quando necessário e/ou formando facultativamente um sal farmacêuticamente aceitável ou um dos seus derivados como foi definido.

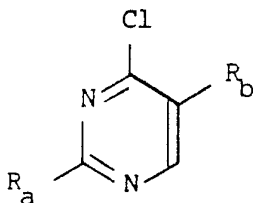
O fecho do anel pode ter lugar usando um agente apropriado de condensação para ciclização tal como acetato de dietoximetil ou ortoformato de trietilo ou por fusão. Estes métodos são geralmente descritos em 'Comprehensive Organic Chemistry' p 499-504, 1979, Vol 4. D.H.R. Barton and W.D. Ollis eds.).

Os valores apropriados para R_a incluem cloro, amino e formilamino. R_a quando cloro pode ser convertido em amino por métodos convencionais, tais como os descritos em EP-A-242482 para conversão de R_4 que é cloro em R_4 que é amino, ou usando $(CH_3)_3SiNH_2$ em tolueno. R_a que é formilamino pode ser convertido em amino por métodos convencionais, tais como os que utilizam hidrazina aquosa em etanol a temperaturas de refluxo.

De preferência R_b é formilamino; embora também possa ser amino ou orto ester amino, tal como $-NH-CH-(OC_2H_5)_2$.

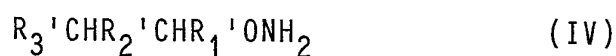
Valores apropriados para grupos OH protegidos em R_1' , R_2' e R_3' e métodos para desprotecção de grupos OH protegidos em R_1' , R_2' e R_3' e métodos para desprotecção e formação de sais e derivados são tal como foram descritos em EP-A-242482.

Compostos com a fórmula (II) podem ser preparados por reacção de um composto com a fórmula (III):



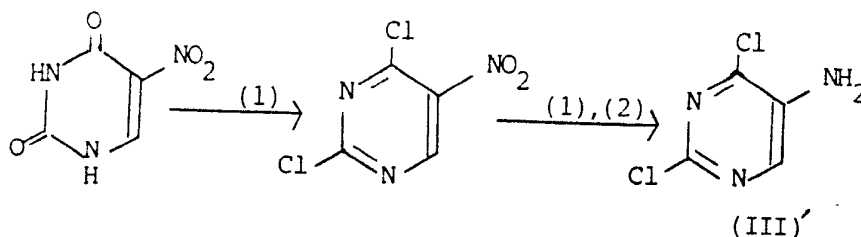
(III)

com um composto com a fórmula (IV):

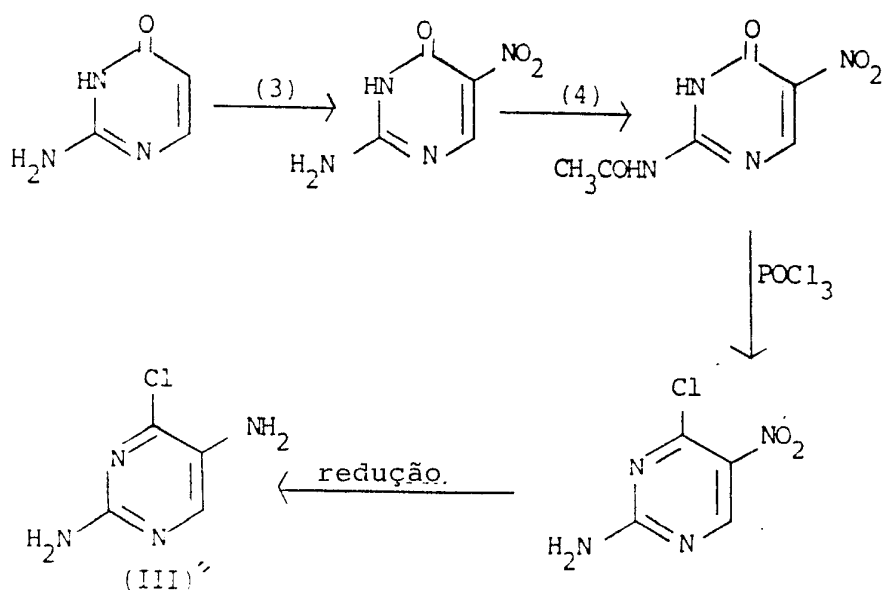


Esta reacção é realizada de acordo com os processos descritos aqui a seguir, num solvente inerte, tal como éter 2-metoxietílico a temperaturas elevadas, à volta de 100°C, na presença de um aceitador ácido, tal como diisopropiletilamina.

Intermediários com a fórmula (III) são conhecidos ou são preparados por métodos análogos. Por exemplo, o composto com a fórmula (III) em que R_a é cloro e R_b é amino pode ser preparado como se segue:



O composto com a fórmula (III) em que R_a é amino e R_b é amino pode ser preparado como se segue:



Compostos com a fórmula (IV) podem ser preparados tal como é descrito em EP-A-242482.

Os intermediários com a fórmula (II) são novos e constituem um aspecto do invento.

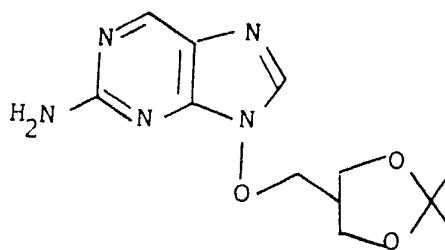
O processo do invento pode ser usado para preparar os compostos com a fórmula (I) que são os compostos dos Exemplos 7, 9, 10, 12, 13, 16-19, 22, 23, 24, 29 e 30 de EP-A-242482.

~~_____~~

O exemplo que se segue ilustra o invento. O composto do Exemplo pode ser convertido na 2-amino-9-(3-hidroxi-2-hidroximetilprop-1-oxi)-purina e seus derivados, de acordo com os métodos dos exemplos 16-19 de EP-A-242482.

EXEMPLO

Preparação de 2-Amino-9-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-iloxi)pu- rina



(a) 2,4-Dicloro-5-formamidopirimidina

Adicionou-se anidrido acético (12 ml) a uma mistura de 5-amino-2,4-dicloropirimidina (2,34 g, 14,4 mmol) e ácido fórmico (30 ml) a 0°C. A mistura foi agitada a 20°C durante 4 horas, evaporada até à secura e co-

-evaporada com tolueno. O produto cristalino revelou-se homogêneo em cromatografia de camada fina (cloroformio-metanol, 15,1) e foi utilizado sem purificação posterior. (2,74 g, 100%). IV: ν_{max} (KBr) 3445, 3350, 3240, 1635, 1570, 1515, 1415 cm^{-1} . ^1H RMN δ_{H} $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 8,45 (1H,s,H.2). 9,40 (1H,s,CH), 10,40 (1H, s.e., NH).

(b) 2-Cloro-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilmetoxiamino)-5-formamidopirimidib

Uma mistura de 2,4-dicloro-5-formamido pirimidina (2,5 g, 13,0 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il-metoxiamina (13,6 mmol), diisopropiletilamina (4,5 ml, 25,8 mmol) e éter 2-metoxietílico (50 ml) foi aquecida a 100°C durante 4,5 horas. A suspensão foi arrefecida e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica (elução com cloroformio-metanol, 20:1), proporcionando o composto do título (3,45 g, 84%).

^1H RMN δ_{H} (CDCl_3) 1,45 (6H,s,2 $\times$ CH₃), 2,05 (1H,m,CH), 3,80 (6H,m,3 $\times$ CH₂), 8,3 (1H,br,s,NH), 8,45 (1H,s,H-6).

(c) 2-Cloro-9-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilmetoxi)purina

2-Cloro-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilmetoxiamino)-5-formamidopirimidina (3,45 g, 10,9 mmol) em acetato dietoximetílico (100 ml) foi aquecida a 120°C durante 2 horas. A mistura foi então arrefecida e evaporada até se obter um xarope. O resíduo foi dissolvido em metanol (50 ml) e em amoníaco aquoso concentrado (2,5 ml). A solução foi então agitada a 20°C durante 1 hora, evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi co-evaporado com tolueno. A cromatografia de coluna sobre gel de sílica (elução com cloro-



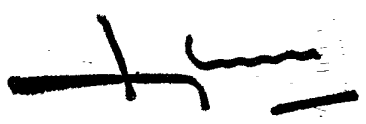
fórmio-metanol, 60:1) deu origem ao composto do título (2,27 g, 70%). IV: $\nu_{\max}$ (KBr) 3117, 2993, 1599, 1571, 1393 cm^{-1} . ^1H RMN: $^1\text{H}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1,33 (3H,s, CH_3), 1,37 (3H,s, CH_3), 2,08 (1H,m,CH), 3,81 (2H,d,d, $J=5,8$, 12,1Hz, 2xH(ax)), 4,04 (2H,d,d, $J=4,0$, 12,0 Hz, 2xH (eq)), 4,52 (2H,d, $J=3,3\text{Hz}$, CH_2ON), 9,00 (1H,s,H-8), 9,14(1H,s,H-6). Encontrado: C, 48,34; H, 5,13; N, 18,66%; $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_3$ requiere: C, 48,24; H, 5,07; N, 18,76%.

(d) 2-Amino-9-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilmetoxi)purina

Método 1

Uma mistura de 2-cloro-9-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-iloxi)purina (100 mg, 0,335 mmol) e amoníaco líquido (20 ml) foi deixada num autoclave a 20°C durante 48 horas. A solução foi evaporada usando uma corrente de azoto e o resíduo cromatografado sobre gel de sílica (eluido com clorofórmio-metanol, 15:1) proporcionando o composto do título (57,5 mg, 62%).

Uma reacção subsequente indicou que este tempo de reacção não é necessário; deverão ser suficientes cerca de 7 horas.

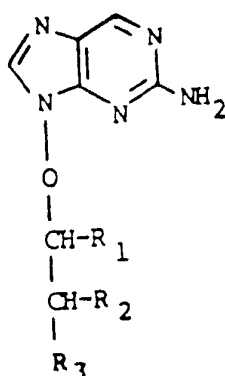


Método 2

Uma corrente de amônia foi feita borbulhar através de uma solução de 2-cloro-9-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilmetoxi)purina (100 mg) em dimetilsulfóxido a 100°C. Após 3 horas a solução foi arrefecida, evaporada até à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com clorofórmio-metanol (15:1) para proporcionar 2-amino-9-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilmetoxi)purina (55 mg; 59%): IV: $\nu_{\max}$ (KBr) 3327, 3193, 1655, 1622, 1580, 1515 e 1434 cm^{-1} . ^1H RMV: δ_{H} $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1,33 (3H,s, CH_3), 1,35 (3H,s, CH_3), 2,02 (1H,m, CH), 3,79 (2H,dd, $J=12,1$ Hz, e 5,8 Hz, $2\times\text{H}_{(\text{ax})}$), 4,05 (2H, dd, $J=12,1$ Hz e 4,1 Hz, $2\times\text{H}_{(\text{eg})}$), 4,39 (2H,d, $J=7,1$ Hz, CH_2ON), 6,70 (2H,s, D_2O permutável, NH_2), 8,34 (1H,s,H-8), 8,59 (1H,s,H-6).

REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de um composto com a formula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável:



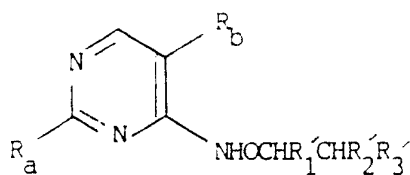
(I)

em que

R₁ é hidrogenio ou CH₂OH; R₂ é hidrogenio ou (quando R₁ é hidrogênio) hidroxí ou CH₂OH; R₃ é CH₂OH ou (quando R₁ e R₂ são ambos hidrogenio) CH(OH)CH₂OH; e em que

quaisquer grupos OH em R₁, R₂ e/ou R₃ podem apresentar-se sob a forma de seus derivados O-acilo, fosfato, acetal ciclíco ou carbonato cíclico;

caracterizado por compreender o fecho de anel de um composto com a formula (II)



(II)

em que

R_a é amino ou um grupo ou um átomo nele convertível; R_b é amino, ou um derivado de amino, e R_1^1 , R_2^1 , e R_3^1 são R_1 , R_2 e R_3 respectivamente, ou R_1 , R_2 e/ou R_3 , em que o(s) grupo(s) OH é(são) protegido(s); e em seguida, a conversão de R_a quando diferente de amino, em amino; de R_1^1 em R_1 , de R_2^1 em R_2 e/ou de R_3^1 em R_3 , quando necessário; e/ou a formação facultativa de um seu sal ou derivado farmacêuticamente aceitável tal como definido.

2ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I), tal como foi definido na reivindicação 1, em que R_1 é hidrogênio, e R_2 e R_3 são ambos CH_2OH , e seus derivados tal como foi definido na reivindicação 1.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I), tal como foi definido na reivindicação 1, em que R_1 é hidrogênio, R_2 é hidróxi e R_3 é CH_2OH) e seus derivados, tal como foi definido na reivindicação 1.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I), tal como foi definido na reivindicação 1, em que R_1 é CH_2OH , R_2 é hidrogênio e R_3 é CH_2OH , e seus derivados tal, como foi definido na reivindicação 1.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I) tal como foi definido na reivindicação 1, em que R_1 e R_2 são ambos hidrogênio e R_3 é $CH(OH)CH_2OH$, e

seus derivados, tal como foi definido na reivindicação 1.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto com a formula (I) tal como foi definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 5, em que grupos OH em R_1 , R_2 e/ou R_3 se apresentam sob a forma de um seu derivado acilo em que o(s) derivado(s) acilo é(são) um acetato, um hexanoato ou um benzoato.

7ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto com a formula (I) que é:

2-amino-9-(2,3-di-hidroxiprop-1-oxi)purina,

2-amino-9-(1,4-di-hidroxibut-2-oxi)purina,

2-amino-9-(3-hidroxiprop-1-oxi)purina,

2-amino-9-(1,4-diacetoxibut-2-oxi)purina,

2-amino-9-(1,4-dibutiriloxibut-2-oxi)purina,

2-amino-9-(3-hidroxi-2-hidroximetilprop-1-oxi)purina,

2-amino-9-(3-acetoxi-2-acetoximetilprop-1-oxi)purina,

2-amino-9-(3-propioniloxi-2-propioniloximetilprop-1-oxi)purina,

2-amino-9-(3-benzoiloxi-2-benzoiloximetilprop-1-oxi)purina,

2-amino-9-(3-acetoxiprop-1-oxi)purina,

2-amino-9-(3-hexanoiloxiprop-1-oxi)purina,

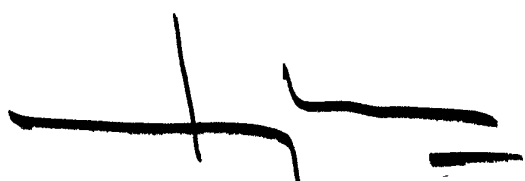
2-amino-9-(3-benzoiloxiprop-1-oxi)purina,

2-amino-9-(3,4-di-hidroxibut-1-oxi)purina,

(R)-2-amino-9-(2,3-di-hidroxiprop-1-oxi)purina ou

(S)-2-amino-9-(2,3-di-hidroxiprop-1-oxi)purina.

Lisboa, 9 de Junho de 1988



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º

1200 LISBOA