

(11) *Número de Publicação:* PT 91205 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)
C07D473/32 A

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.07.18	(73) <i>Titular(es):</i> BEECHAM GROUP, LTD. BEECHAM HOUSE G. W. ROAD BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9BD GB
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.07.20 GB 8817270	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.02.08	(72) <i>Inventor(es):</i> PETER MARKHAM KINCEY GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 08/94 1994.08.17	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO MANUEL MAY PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINOPURINA

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91 205

REQUERENTE: BEECHAM GROUP p.l.c.,inglesa,industrial,com
sede em Beecham House,Great West Road,Bren-
tford,Middlesex TW8 9BD, Reino Unido.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINOPU-
RINA "

INVENTORES: Peter Markham Kincey.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Reino Unido em 20 de Julho de 1988 sob o
nº 8817270.5.

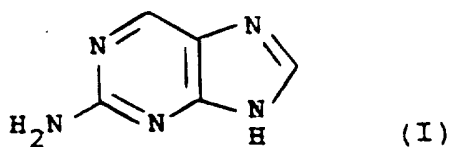
11.305



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto de formula (I):



=====

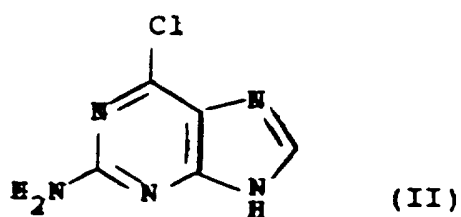
BEECHAM GROUP p.l.c.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINOPURINA"



-2-

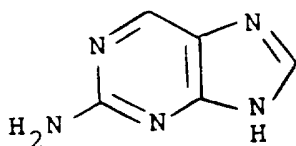
caracterizado por compreender a redução de um composto de fórmula (II):



por hidrogenação catalítica usando paládio sobre carvão vegetal como catalisador.

O presente invento refere-se a um processo para a preparação de um composto que é útil como intermediário na preparação de compostos que são agentes antivirais.

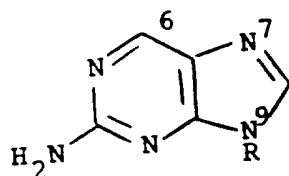
O composto 2-aminopurina de fórmula (I):



(I)

é um intermediário potencialmente útil na preparação de análogos do nucleosídeo de 6-desoxiguanina, por exemplo como foi descrito na EP-A 108 285 (The Wellcome Foundation Limited), EP-A 182 024 (Beecham Group p.l.c.,) e EP-A 186 640 (Astra Läkemedal Artiebolag).

O método adequado de preparação envolve a condensação de um intermediário de cadeia lateral RQ em que R é um resíduo de cadeia lateral ou uma pasta e ela convertível de/e Q é um grupo separável, com o composto de fórmula (I), em que o grupo amino é facultativamente protegido, se necessário, para dar um composto de fórmula (A):



(A)

Os compostos de formula (A) que são aganetes antivirais incluem os seguintes:

<u>Composto</u>	<u>R</u>
6-Desoxiaciclovir	$-(CH_2)_4OH$
6-Desoxi DHPG	$-OCH_2CH(CH_2OH)_2$
6-Desoxi DHBG	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$
BRL 42810	$-(CH_2)_2CH(CH_2OAc)_2$

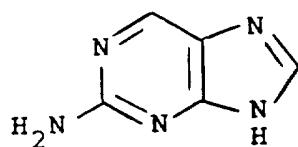
Os métodos preferidos presentes para a obtenção de compostos de formula (A) envolvem a condensação de RQ com compostos alternativos à 2-aminopurina, tal como a própria guanina ou a 2-amino-6-cloropurina, seguida por um passo de conversão adicional de 6-OH/6-Cl para 6-hidrogénio. Isto é assim porque a 2-aminopurina, ela própria, é relativamente dispendiosa, e não é facilmente obtenível comercialmente, e não tem estado disponível um mé

todo de síntese seguro ou de elevado rendimento.

Kusmierek et al., (Acta Chem. Scand Ser.B41:701-707) descreveram um método de preparação da 2-aminopurina a partir de 2-amino-6-cloropurina por redução de electrolitica.

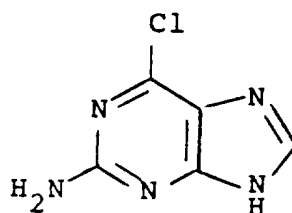
Nós descobrimos agora um método melhorado que tem a vantagem de ser simples, e por isso menos dispendioso, e tem um maior potencial para a produção de/em larga escala.

De acordo com isto, o invento presente proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula (I)



(I)

processo este que compreende a redução de um composto de formula (II):



(II)

por hidrogenação catalítica usando paládio sobre carvão vegetal como catalizador.

A reação tem normalmente lugar numa solução aquosa de preferência na presença de uma base, tal como hidróxido de sódio, a uma temperatura de 5°C até 100°C, de preferência a cerca de 50°C.

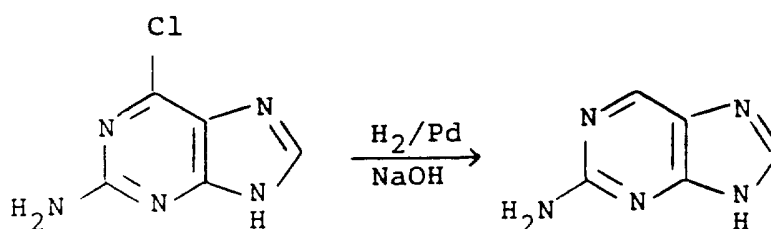
A hidrogenação realiza-se a uma pressão de 15 psi até 1500 psi (105 até 10500 KPa), de preferência a 100 psi (5200 mmHg ou KPa), durante um período de 75 min até 24 horas, de preferência cerca de 3 horas.

O produto é extractado por métodos convencionais, tal como os descritos no Exemplo exposto mais à frente.

O Exemplo seguinte ilustra o invento. O Exemplo de Preparação seguinte descreve a utilização do composto de fórmula (I) na preparação de BRL 42810.

Exemplo

2-Aminopurina



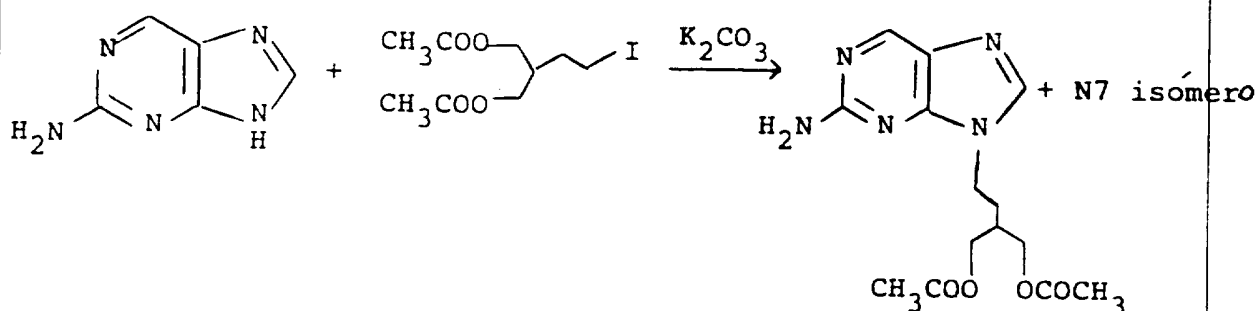
2-Amino-6-cloropurina (84,8g; 0,5 mol) foi dissolvida numa solução de hidróxido de sódio (50,0g; 1,25 mol) em água (500 ml). A solução resultante foi adicionado a paládio a 5% em carvão vegetal (10,0 g) e hidrogenada a 100 psi e 50°C durante 3 horas. O catalizador foi separado por filtração, o filtrado foi acidificado até pH 8,0 com ácido clorídrico 2M e a solução foi filtrada para remover impurezas sólidas. O filtrado foi em seguida adicionalmente acidificada até pH 5,5 e deixado em repouso a 4°C durante a noite. O produto precipitado foi separado por filtração, lavado com água gelada, em seguida com acetona e seco in vacuo a 50°C.

Rendimento 56,6 (83%) p.f. 277°C.

RMN¹H (d₆-DMSO) δ 6,35 (br, s, 2H, NH₂); 8,13(s, 1H, H8); 8,65 (s, 1H, H6).

Exemplo de Preparação

BRL 42810 a partir de 2-aminopurina



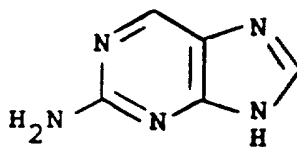
Uma mistura da 2-aminopurina (3,4 g 0,025 mol), acetato de 2-acetoximetil-4-iodobutilo (7,9 g; 0,025 mol), carbonato de potássio anidro (5,2 g; 0,0375 mol) e dimetilformamida seca (50 ml) foi agitado sob azoto à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi filtrada através de celite e a cama de filtração foi lavada com dimetilformamida (50 ml) os filtrados combinados foram evaporados até um óleo, que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (150 g), eluindo com clorofórmio a 95% /metanol a 5%, para dar BRL 42810 como um sólido branco.

Rendimento 4,7 g (58%) p.f. 102°C.

RMN 1H (d_6 -DMSO) δ : 1,88(m, 3H); 2,00(s, 6H); 4,03 (d, 4H); 4,14 (t, 2H); 6,45 (br, s, 2H); 8,09 (s, 1H); 8,57 (s, 1H).

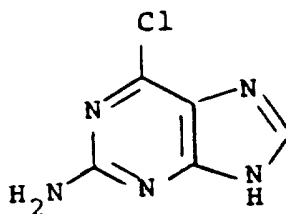
R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1ª.- Processo para a preparação de um composto de formula (I):



(I)

caracterizado por compreender a redução de um composto de fórmula (II):



(II)

por hidrogenação catalitica usando paládio sobre carvão vegetal como catalisador.

2ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a reação se realizar em solução aquosa na presença de uma base.

3ª.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a base ser hidróxido de sódio.

4ª.- Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 3, caracterizado por a reação ser levada a cabo a uma temperatura de cerca de 50°C.

5ª.- Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por a hidrogenação se realizar a uma pressão de cerca de 700 KPa.

6ª.- Processo para a preparação do agente antiviral análogo nucleosídeo 6-desoxiguanina, caracterizado por se utilizar na sua preparação um composto preparado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

7ª.- Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente antiviral analogo do nucleosídeo 6-desoxiguanina ser BRL 42810.

Lisboa, 18 de Julho de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORCON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA