



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 291 324**

(51) Int. Cl.:
C07D 473/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01944675 .6**

(86) Fecha de presentación : **08.06.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1294722**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2003**

(54) Título: **Métodos para la síntesis de derivados de hipoxantina con sustitución en la posición 9.**

(30) Prioridad: **23.06.2000 US 602048**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

(73) Titular/es: **Merck Eprova AG.**
Im Laternenacker 5
8200 Schaffhausen, CH

(72) Inventor/es: **Glasky, Alvin;**
Bollinger, Heinrich y
Müller, Hans, Rudolf

(74) Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 291 324 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para la síntesis de derivados de hipoxantina con sustitución en la posición 9.

Esta invención está dirigida a métodos sintéticos mejorados para los compuestos de hipoxantina sustituidos en la posición 9, particularmente el derivado de hipoxantina con sustitución en la posición 9, N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurin-9-il)propanamida.

Antecedente de la invención

La modificación de compuestos farmacéutica y biológicamente activos para cambiar o incrementar sus propiedades funcionales se conoce en el estado de la técnica. Normalmente los esfuerzos anteriores han sido dirigidos a la producción de fármacos unidos a portadores en los que las moléculas portadoras tienen propiedades físicas selectivas, tales como aumentar la solubilidad en agua, que sean fijadas químicamente a compuestos activos biológicamente. Por ejemplo, Jacobson y colegas han desarrollado lo que se refiere como "*congénero funcional*" lo que se aproxima al diseño de fármacos unidos a portadores (K.A. Jacobson, in *Adenosine Receptors* (D.M.F. Cooper & C. Londos, eds., Receptor Biochemistry and Methodology, J.C. Venter, L.C. Harrison, eds., Alan R. Liss: New York, **1988**, pp. 11:1-26). Este enfoque involucra la modificación de moléculas de fármacos bien definidas en posiciones no sensibles de una manera que se retenga la capacidad del fármaco de enlazarse en un sitio específico del receptor. Para producir un *congénero* del fármaco funcionalizado químicamente se modifica la molécula del fármaco a través de la introducción de un grupo funcional químico que pueda enlazarse covalentemente a la molécula portadora. Esto produce una molécula bifuncional en la cual una parte (la farmacófora) contribuye con su actividad biológica, y la segunda parte, o portadora, imparte sus propiedades físicas selectivas como un aumento de la unión del receptor o de la solubilidad en agua. Usando este enfoque los compuestos *congéneros* funcionales se preparan utilizando catecolaminas, agonistas y antagonistas de receptores de adenosina, y agentes muscarínicos.

Sin embargo, el reciente desarrollo del conocimiento de los mecanismos biológicos como la unión de ligandos selectivos a receptores y sus funciones relacionadas en sistemas fisiológicos aparentemente diversos como el sistema cardiovascular, sistema nervioso central, y sistema inmunológico han estimulado esfuerzos en descubrir métodos alternativos para diseñar compuestos activos biológicamente que presenten propiedades que tratarán de forma selectiva o regularán sistemas químicos aparentemente diversos sin efectos secundarios serios o inhabilitantes. Por ejemplo, los receptores de adenosina han sido encontrados en el sistema cardiovascular, en el sistema nervioso central, y en el sistema inmunológico. Por lo tanto, originalmente se creía que el desarrollo de análogos de adenosina sería efectivo para regular o modificar las actividades biológicas asociadas a éstos. Sin embargo, la distribución ubicua de los receptores de adenosina ha dado como resultado la producción de efectos secundarios serios o inhabilitantes en lo que inicialmente se creían eran sistemas biológicos no relacionados, reduciendo significativamente así la utilidad terapéutica de los análogos de adenosina.

Interrelaciones similares también han sido descubiertas en los sistemas inmunológico y nervioso de los mamíferos. En décadas anteriores numerosos investigadores han adicionado detalles considerables sobre el entendimiento global del sistema inmune de los mamíferos y su importancia en mantener una salud física global. En los años más recientes, detalles similares han evolucionado en el estudio del sistema nervioso de los mamíferos. Cuando más y más la información se desarrollaba en estos campos aparentemente independientes de estudio, un número de paralelos funcionales cercanos comenzaron a aparecer entre los dos sistemas fisiológicos. Por ejemplo, ambos sistemas se preocupan por el almacenamiento de la información y usan químicos solubles para transmitir señales entre las células. Adicionalmente, sustancias endógenas naturales, como las hormonas y transmisores, tienen un papel activo sobre las células de ambos sistemas. Aún es más significativo, que algunas funciones comunes entre los dos sistemas están basadas en estructuras químicas similares o marcadores de superficies de ambas células nerviosas y células inmunes. El descubrimiento reciente de que el blanco de los receptores CD4 por el virus del SIDA está presente en tanto en linfocitos T4 como en las neuronas es uno de los ejemplos más dramáticos de la relación íntima entre el sistema nervioso y el sistema inmunológico.

Además de cruzar las barreras tradicionalmente impuestas entre los campos de la inmunología y la neurología, el reciente desarrollo en el conocimiento de la enfermedad de Alzheimer ha implicado un componente inmunológico que podría estar presente en este desorden neurológico. Ha sido propuesto que tanto la especificidad anatómica como la bioquímica de los defectos observados en la enfermedad de Alzheimer pueden explicarse por un ataque inmunológico a los vasos sanguíneos del cerebro con la participación secundaria de constituyentes sinápticos, gliales, o neuronales que contribuyen a la formación de placas seniles, o un compromiso inmune de los vasos asociado con un ataque inmune específico sobre los constituyentes sinápticos, gliales, o neuronales (S.H. Appel, *Neurobiol. Aging* **7**:512 (1986)).

Además, evidencias circunstanciales para un componente inmunológico en los trastornos neurológicos también están dadas por una función supresora celular modificada en poblaciones envejecidas, y más específicamente en la enfermedad de Alzheimer (MacDonald *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.* **49**: 123-128 (1982); A.E. Miller, *Ann. Neurol.* **10**:506-510 (1981); K. Stefansson in *Clinical Neurology of Aging* (M.L. Albert, ed., Oxford University Press, Oxford, (1984), pp. 76-94), por la implicación de la existencia de regiones HLA del cromosoma 6 y el locus GM del cromosoma 14 en una amplia parentela con enfermedad de Alzheimer (L.R. Weitkamp, *Am. J. Hum. Genet.* **35**: 443-53 (1983)), y por los parámetros inmunológicos alterados en el síndrome de Down, una enfermedad cuyos síntomas son similares a la demencia senil del tipo Alzheimer (SDAT).

Los científicos en el campo naciente de la neuroinmunología tienen la hipótesis de que los defectos en la función de las células del cerebro (neuronas) pueden ser observados concomitantemente como defectos paralelos o como deficiencias en los receptores de las células del sistema inmunológico (como células inmune sanguíneas periféricas). La validez de esta hipótesis tuvo recientemente una luz con el descubrimiento mencionado anteriormente de la infección de neuronas por VIH. Esta teoría neuroinmunológica ha tenido un impacto significativo porque casi todos los trastornos neurofisiológicos antiguos se pensó que eran debidos primariamente a factores como la predisposición genética, actitudes mentales, y una resistencia al ambiente natural en lugar de defectos o deficiencias en la función de la célula. De forma similar, se piensa que el sistema inmunológico ha sido implicado en numerosas enfermedades extendidas desde la infección hasta el cáncer, enfermedades degenerativas como la enfermedad de Alzheimer, artritis, y el envejecimiento, su relación con la función cognitiva no se había concienciado anteriormente.

Debido a que la interrelación química entre estos diversos sistemas fisiológicos ha sido reconocida solo recientemente, la técnica anterior, los tratamientos médicos y los agentes farmacéuticos se han enfocado casi exclusivamente al tratamiento sólo de los sistemas individuales. Por lo tanto, se desarrollaron compuestos farmacéuticos para el tratamiento y regulación del sistema cardiovascular, el sistema inmunológico o el sistema nervioso central con la idea de evitar las interacciones no deseadas, las que ahora se conocen que están relacionadas con estos sistemas fisiológicos. La mayor cantidad en esfuerzos recientes en el campo médico y farmacéutico se ha dedicado solamente al tratamiento o regulación del sistema inmunológico. Numerosos agentes antivirales e inmune moduladores son revelados en la técnica como los descritos en la publicación de solicitud de patente europea No. 0126813 de Simon *et al.*, Patente de los EE.UU. No. 4,221,909 de Simon *et al.*, Patente de los EE.UU. No. 4,211,794 de Kraska, y la Patente EE.UU. No. 4,221,910 de Giner-Sorolla. A diferencia de los antibióticos que atacan directamente ó destruyen a los organismos invasores como las bacterias, los agentes inmunomoduladores y los agentes que más específicamente aumentan la inmunidad son compuestos que ayudan a reforzar los mecanismos de defensa propios del cuerpo contra los efectos de las infecciones. Los inmunomoduladores restituyen la función inmunológica deprimida, o suprimen la función inmunológica hiperactiva.

De acuerdo a esto se hacen necesarios compuestos que sean bifuncionales y que puedan interactuar con receptores múltiples sobre la superficie de diferentes tipos de células. Hay también una necesidad especial para compuestos que pasen la barrera hematocefálica con el propósito de que las actividades de estos compuestos se ejerzan en el sistema nervioso central, en el tratamiento de las enfermedades como Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), y otras enfermedades neurodegenerativas.

Un número de estos compuestos y métodos para sintetizarlos es revelado por Glasky en la Patente de los EE.UU. No. 5,091,432. Esto incluye un número de compuestos bifuncionales que eluden la barrera hematocefálica, particularmente 4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurin-9-il)propanamida. Los otros métodos sintéticos para compuestos análogos son los descritos en G. Shaw *et al.*, "Purines, Pyrimidines, and Glyoxalines. Part XIII. Some New Unambiguous Syntheses of 5-Aminoglyoxalines and 4-carboxyamides, and a Synthesis of 5-Amino-1- β -D-ribofuranosilglyoxaline-4-carboxyamide", *J. Chem. Soc.* 1959: 1648 (1959), y en P.R. Birkett *et al.*, "Synthesis and Intramolecular Cyclisation of 5-Aminoimidazolealkanoates and Their Conversion to Purine Derivatives", "Synthesis 1991" 157-159 (1991), que describe la síntesis de alcanos de (9-hipoxantín) de etilo. Las vías biosintéticas para purinas también son conocidas y se describen, por ejemplo, en G.M. Blackburn & M.J. Gait, *Nucleic Acids in Chemistry and Biology* (2^{ed} Oxford University Press, 1996), pp. 148-152.

Aunque los métodos sintéticos para éstos compuestos bifuncionales son conocidos en particular para el N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurin-9-il)propanamida, existe una necesidad de una síntesis mejorada de estos compuestos. En especial de una síntesis más eficiente que proporcione mayores rendimientos y menores reacciones secundarias, así como proveer mayor un producto puro.

Según la presente invención, se proporciona un proceso para sintetizar el derivado de hipoxantina con sustitución en la posición 9, de acuerdo con la reivindicación 1, y un proceso para sintetizar el derivado de hipoxantina con sustitución en la posición 9, N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurin-9-il)propanamida, de acuerdo con la reivindicación 12.

Un método mejorado de sintetizar estos compuestos bifuncionales comprende:

(1) la reacción de aminocianacetamida con ortoformato de trietilo para formar un derivado de imidoéster de aminocianacetamida;

(2) La formación de un compuesto que tiene un grupo amino reactivo sobre un resto hidrocarbilo, siendo el resto hidrocarbilo enlazado a través de un grupo amida a un resto fisiológicamente activo o un derivado esterificado del resto fisiológicamente activo que incluye un grupo benzoilo esterificado;

(3) La reacción del imidoéster con un compuesto que tiene un grupo amino reactivo en el resto hidrocarbilo para formar un derivado de 5-aminoimidazol-4-carboxamida sustituido en la posición 1 con un resto hidrocarbilo enlazado a través de un grupo amida a un resto fisiológicamente activo que incluye dentro un grupo benzoilo esterificado opcional;

ES 2 291 324 T3

(4) La formación de un anillo heterocíclico de seis miembros del resto purina de la hipoxantina por reacción del derivado 5-aminoimidazol-4-carboxamida formado en la etapa (3) con ortoformato de trietilo para formar el compuesto derivado de hipoxantina donde la posición 9 se sustituye con un resto hidrocarbilo enlazado a través de un grupo amida a un resto fisiológicamente activo que incluye opcionalmente un grupo benzoilo esterificado; y

(5) La hidrólisis del éster del grupo benzoilo esterificado opcionalmente si está presente.

El resto hidrocarbilo tiene la estructura $(CH_2)_n$, en donde n es un entero del 1 al 6; preferentemente, n es 2.

El residuo fisiológicamente activo es el ácido p-aminobenzoico. El benzoilo esterificado puede esterificarse con un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono. Preferentemente, el benzoilo esterificado se esterifica con un grupo con la estructura $CH_3-(CH_2)_z$, donde z es un entero de 0 a 6. Preferentemente, z es 1.

El compuesto que tiene el grupo amino reactivo enlazado a un resto hidrocarbilo puede formarse por un proceso que comprende las etapas de:

(1) La activación de un ácido ω -aminocarboxílico con cloruro de tionilo; y

(2) La reacción del ácido ω -aminocarboxílico activado con un éster del ácido p-aminobenzoico en presencia de una amina terciaria seleccionada del grupo que consiste de trietilamina y etildisopropilamina, en donde el éster del ácido p-aminobenzoico se esterifica con un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono.

Normalmente, el grupo alquilo es etilo en una realización preferente, el ácido ω -aminocarboxílico es el ácido 3-aminopropiónico. Con preferencia, la amina terciaria es la trietanolamina.

Una realización particular preferente de la presente invención es un proceso para sintetizar el derivado de hipoxantina con sustitución en la posición 9, el N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurin-9-il)propanamida. Este proceso comprende las etapas de:

(1) formación del 4-(β -alanil)aminobenzoato de etilo por un proceso que incluye las etapas de:

(a) activación del ácido 3-aminopropiónico con cloruro de tionilo; y

(b) reacción del ácido 3-aminopropiónico activado con el ácido etil p-aminobenzoico en presencia de trietilamina en un solvente que comprende tolueno y diclorometano;

(2) reacción de aminocianacetamida con ortoformato de trietilo en acetonitrilo para formar un derivado de imidoéster de aminocianacetamida;

(3) reacción del imidoéster con 4-(β -alanil)aminobenzoato de etilo en acetonitrilo/metanol;

(4) formación de un anillo de seis miembros del resto purina de la hipoxantina por reacción del éster formado en la etapa (3) con ortoformato de trietilo en ácido acético; y

(5) hidrólisis del grupo éster del compuesto formado en la etapa (4) para producir el N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurina-9-il)propanamida.

Breve descripción de los dibujos

Estas y otras características, aspectos, y ventajas de la presente invención pueden entenderse mejor haciendo referencia a la siguiente descripción, a las reivindicaciones que se anexan y a los dibujos acompañantes en donde:

La Figura 1 es un esquema de reacción (Esquema 1) para conversión de un ácido ω -aminocarboxílico como es la β -alanina y su hidrocloreto;

La Figura 2 es un esquema de reacción (Esquema 2) para conversión del hidrocloreto de un ácido ω -aminocarboxílico como la β -alanina y su hidrocloreto de acilcloruro;

La Figura 3 es un esquema de reacción (Esquema 3) para la reacción del hidrocloreto de acilcloruro formado en el esquema 2 (Figura 2) con un ésteralquilo inferior del ácido aminobenzoico;

La Figura 4 es un esquema de reacción (Esquema 4) para neutralizar el amonio cuaternario con una base para producir un éster que contenga un grupo amino reactivo;

La Figura 5 es un esquema de reacción (Esquema 5) para la formación de un imidoéster de la aminocianacetamida y la reacción del imidoéster con el éster que contiene el grupo amino reactivo del Esquema 4;

ES 2 291 324 T3

La Figura 6 es un esquema de reacción (Esquema 6) para ciclación del éster ó la 5-aminoimidazol-4-carboxamida 1-sustituida con ortoformato de trietilo para producir el anillo de seis miembros de un resto purina;

La Figura 7 es un esquema de reacción (Esquema 7) para la hidrólisis del resto éster enlazado al grupo benzoilo para producir el producto final, un derivado de hipoxantina con sustitución en la posición 9; y

La Figura 8 es un esquema de reacción (Esquema 8) que muestra la relación entre las dos ramas de la vía de reacción, una -utilizando un compuesto intermedio en el que el grupo benzoilo enlazado al resto hidrocarbilo se esterifica, y la otra- utilizando un compuesto intermedio en el que el grupo benzoilo enlazado al resto hidrocarbilo no se esterifica, así como las rutas de interconversión entre las ramas.

Descripción

Un método mejorado de la síntesis del compuesto N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurina-9-il)propanamida involucra:

(1) reacción de aminocianacetamida con ortoformato de trietilo para formar un derivado de imidoéster de aminocianacetamida;

(2) formación de un compuesto que tiene un grupo amino reactivo en el resto hidrocarbilo, al que está enlazado a través de un grupo amida un resto fisiológicamente activo ó un derivado esterificado de un resto fisiológicamente activo que incluye opcionalmente un grupo benzoilo esterificado;

(3) reacción del imidoéster con el compuesto que tiene un grupo amino reactivo en el resto hidrocarbilo para formar un derivado de 5-aminoimidazol-4-carboxamida sustituido en la posición 1 con el resto hidrocarbilo enlazado a través de un grupo amida a un resto fisiológicamente activo que incluye opcionalmente un grupo benzoilo esterificado;

(4) formación de un anillo heterocíclico de seis miembros del resto purina de la hipoxantina por reacción del derivado 5-aminoimidazol-4-carboxamida formado en la etapa (3) con ortoformato de trietilo para formar el compuesto de hipoxantina donde se sustituye la posición 9 con un resto hidrocarbilo enlazado a través de un grupo amida a un resto fisiológicamente activo que incluye opcionalmente un grupo benzoilo esterificado; y

(5) hidrólisis del grupo éster si está presente.

Cada una de éstas etapas serán discutidas debajo en detalle con referencia especial a la síntesis de N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurina-9-il)propanamida. Sin embargo, otros compuestos bifuncionales que son derivados de hipoxantina con sustitución en la posición 9, pueden ser preparados por métodos análogos. Estos otros derivados de hipoxantina pueden usar ligandos de diferentes longitudes entre el resto hipoxantina y el resto fisiológicamente activo que contiene un anillo aromático como un grupo de benzoilo; el anillo aromático también puede ser sustituido. Algunas de éstas alternativas son discutidas debajo con respecto a mediadores empleados en etapas particulares de la síntesis.

Existen algunas rutas alternativas para esta síntesis. En la primera ruta, el grupo benzoilo del resto fisiológicamente activo permanece esterificado hasta la etapa final de la síntesis. En esta etapa, el grupo éster es eliminado por hidrólisis para producir el producto final. En una segunda ruta, el grupo éster es eliminado antes por hidrólisis para producir un resto de ácido benzoico libre. Normalmente, en esta segunda ruta, el grupo amino del compuesto que tiene un grupo amino reactivo en el resto hidrocarbilo enlazado a través de un grupo amida a un resto fisiológicamente activo está protegido por un grupo protector como el benciloxicarbonilo (Z). Por otra parte, otros grupos protectores de los tipos generalmente usados para proteger terminaciones amino en la química de péptidos pueden emplearse, como t-butiloxicarbonilo (Boc), el análogo de bifenilo del Boc (Bpoc), ó el 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Otros grupos protectores disponibles también son conocidos de la técnica. El principio general para seleccionar el grupo protector es la protección del grupo amino durante activación del grupo carboxilo con cloroformato de etilo y formación de la carboxamida con el 4-aminobenzoato de etilo, y eliminación del grupo protector después sin escindir el enlace del ácido β -alanina-aminobenzoico. Las rutas están interconectadas por la hidrólisis del grupo éster en algunos puntos como se muestra debajo.

I.- Primera ruta en la que el grupo benzoilo permanece esterificado

Formación de compuestos que tienen un grupo amino reactivo en un resto hidrocarbilo enlazado a

Grupo Benzoilo Esterificado

La primera etapa de reacción es la formación de un compuesto que tiene un grupo amino reactivo en el resto hidrocarbilo. El resto hidrocarbilo está enlazado a través de un grupo amida a un resto fisiológicamente activo que incluye un grupo benzoilo esterificado. Esta parte de la síntesis contribuye a enlazar una parte y el compuesto fisiológicamente activo.

ES 2 291 324 T3

El resto hidrocarbilo tiene la estructura $(CH_2)_n$, en donde n es un entero del 1 al 6. En una realización preferida en particular de un proceso acorde a la presente invención, n es 2. La longitud de el resto hidrocarbilo condiciona la distancia entre el resto hipoxantina y el resto fisiológicamente activo.

- 5 El resto fisiológicamente activo es ácido p-aminobenzoico. Normalmente, el resto benzoilo se esterifica con un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono. En esta realización, el resto benzoilo se prefiere esterificar con un grupo de estructura $CH_3-(CH_2)_z$, donde z es un entero de 0 a 6. Con mayor preferencia, z es 1.

La primera etapa en este proceso es la conversión de un ácido ω -aminocarboxílico como la β -alanina y su hidroclo-
10 ruro. Esto se muestra en el Esquema 1 debajo (Figura 1) con respecto a la β -alanina que se convierte en hidrocloreto de β -alanina, pero, como se detalla debajo, los pasos pueden realizarse con otros ácidos ω -aminocarboxílicos. La etapa 1 se realiza con preferencia en tolueno con una pequeña proporción de agua. Es común que el ácido clorhídrico esté presente en un exceso molar (por ejemplo: al menos aproximadamente un 150% con respecto a la cantidad de β -alanina). El agua presente se prefiere alrededor de un 0,5% (v/v). La reacción ocurre preferentemente en una suspensión.
15 La β -alanina es molida ó micronizada. La reacción puede ocurrir a temperatura ambiente o una temperatura elevada de 30 - 35°C. La reacción transcurre por al menos 8 horas; puede efectuarse por un tiempo mayor hasta 24 horas. Aunque la reacción ha sido descrita para la β -alanina, puede ser llevada a cabo con otro ácido aminocarboxílico. La β -alanina ácida ω -aminocarboxílica es el ácido 3-aminopropiónico. Cambiando el ácido ω -aminocarboxílico empleado cambia la longitud del enlace en el producto final. Por ejemplo, si el ácido 4-aminobutanoico se usa en lugar del ácido
20 3-aminopropiónico, la longitud del enlace aumenta en un 1 átomo de carbono.

La segunda etapa es la conversión del hidrocloreto del ácido ω -aminocarboxílico como la 4- β -alanina y su hidrocloreto de acilcloruro. Esto se muestra debajo en el esquema 2 (Figura 2). Esta etapa se realiza con preferencia en tolueno, se usa al menos al 200% un exceso molar de cloruro de tionilo. El cloruro de tionilo está presente en una
25 proporción molar alrededor del 600%. La reacción transcurre a una temperatura aproximadamente de 40 - 50°C, con preferencia de 45 - 50°C, ó 50°C. El tiempo de reacción usado para esta etapa varía su extensión con la temperatura, pero puede ser al menos de 8 horas y tan largo como 39 horas. Las condiciones de reacción preferidas son 50°C durante las 38 horas. El cloruro de tionilo que no reaccionó y el tolueno se eliminan por destilación a presión reducida, tales como, a 50°C, 100 mbar.

La próxima etapa es la reacción del hidrocloreto de acilcloruro formado en el esquema 2 con un éster del ácido aminobenzoico de grupo alquilo inferior. El éster de alquilo inferior es el éster etilo. Como se usa aquí el término "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo ramificado ó no de 1 a 7 átomos de carbono. Con preferencia, el grupo alquilo tiene la estructura $CH_3-(CH_2)_z$, donde z es un entero de 0 a 6. En particular el grupo alquilo inferior para el
35 éster es etilo con preferencia el éster es el p-aminobenzoato de etilo. Sin embargo, en métodos comparativos, otros derivados del ácido benzoico pueden ser usados en esta etapa. Por ejemplo, el anillo aromático puede tener otros sustituyentes.

Con p-aminobenzoato de etilo, la reacción transcurre como se muestra debajo en el esquema 3 (Figura 3).

La reacción se realiza en la presencia de trietilamina en una proporción molar de aproximadamente 1:1 con el éster. La reacción se realiza en diclorometano. En un modo preferente de llevar a cabo la reacción, una solución que contiene el éster y la trietilamina en diclorometano es añadido lentamente a una suspensión de cloruro de acilo en tolueno en la etapa 2. Comúnmente, la adición del éster y la trietilamina al cloruro de acilo ocurre lentamente a una
45 temperatura de 45-55°C. La reacción se permite que proceda por aproximadamente 16-20 horas a una temperatura de 40°C. En general, se prefiere adicionar el éster en una solución en la que la trietilamina ya esté presente.

Otras variables posibles para las condiciones de reacción son descritas debajo.

50 Con preferencia, el producto es aislado por filtración a 40°C, se lava 3 veces con diclorometano y se seca al vacío a 40°C, toda la noche. Sin embargo, otros procedimientos de purificación, como la extracción, pueden emplearse. En general, el uso de la etapa de filtración directa es preferido.

La próxima etapa es la neutralización del amonio cuaternario formado en etapas precedentes con una base para producir el éster con un grupo de amino sin carga. Esto se muestra en el esquema 4 (Figura 4). Con preferencia, esta
55 reacción se realiza en agua:etanol (9:1; p/p). La reacción de neutralización se realiza a pH 10,0 por adición de una base acuosa. La base acuosa se emplea en un exceso molar con preferencia 1,6 moles por mol de hidrocloreto del éster, la base usada es hidróxido de sodio, pero otro hidróxido de un metal alcalino como hidróxido de potasio o hidróxido de litio o un hidróxido alcalinotérreo como hidróxido calcio o hidróxido de bario pueden ser usados. Como
60 otra alternativa, un alcóxido orgánico como etóxido de sodio, etóxido de potasio, metóxido de sodio o metóxido de potasio pueden usarse. Sin embargo, en general se prefiere el uso del hidróxido de sodio.

Cuando se usa el hidróxido de sodio, el proceso de cristalización comienza de forma espontánea a pH 9,7 y se obtiene una suspensión gruesa apenas removible. La suspensión es diluida con una mezcla de agua:etanol (90:10, p/p)
65 y la suspensión se agita. El éster de etilo es separado por filtración, lavado con agua:etanol, y secado al vacío. Como una alternativa, la neutralización pueden realizarse por cristalización de la forma amino libre de una solución acuosa alcalina después de la solución del hidrocloreto del éster en agua (pH 2,0) y el ajuste del pH con una base como se discute arriba, con preferencia hidróxido de sodio a un pH de 12,3. En esta alternativa, el producto final contiene

ES 2 291 324 T3

algo del éster etílico del ácido 4-aminobenzoico (por ejemplo: un borde del enlace amida) pero la formación de esta impureza puede reducirse con el empleo de una mezcla etanol/agua (5% p/p) en la etapa de neutralización.

Como una alternativa a la síntesis del éster que contiene el grupo de amino reactivo, comenzando con la β -alanina o un compuesto análogo, el éster que contiene el grupo amino reactivo en el que grupo puede proporcionarse protegido con un grupo benciloxicarbonilo (Z), desprotegerlo, y luego adicionar en una solución de metanol. Por otra parte, otros grupos protectores pueden ser usados.

La próxima etapa es la formación de un imidoéster de aminocianacetamida y la reacción del imidoéster con el éster que contiene el grupo amino reactivo. La aminocianacetamida está disponible comercialmente o puede sintetizarse por varias rutas. Una ruta para la síntesis de aminocianacetamida se describe en *EPO Patent Publication* No. 0924195, por Müller *et al* (EPROVA Aktiengesellschaft), publicado December 7, 1998. El imidoéster es formado *in situ* y no se aísla por separado. En común, la formación del imidoéster transcurre en acetonitrilo y el uso de un exceso molar leve de ortoformato de trietilo. Esta etapa se refiere como un ciclo de condensación. Una proporción molar de ortoformato de trietilo a aminocianacetamida es aproximadamente 1,08. La concentración de aminocianacetamida en acetonitrilo es con preferencia 1 gramo de aminocianacetamida por 13 ml de acetonitrilo, aunque la reacción puede realizarse en las concentraciones más altas o más bajas de aminocianacetamida en acetonitrilo. La reacción puede realizarse a una temperatura de 35°C aproximadamente 65°C; con preferencia de 40°C aproximadamente 54°C. Sin embargo, en general se prefiere comenzar la reacción a una temperatura en la parte más alta de este rango, aproximadamente 50°C a 54°C. La reacción del imidoéster con el éster que contiene un grupo amino reactivo puede realizarse tetrahidrofurano bajo reflujo en otros disolventes como metanol, etanol, o acetato de etilo. Sin embargo, para evitar la necesidad de separar el imidoéster inestable, en general esta etapa se realiza en acetonitrilo. El imidoéster puede formarse y es relativamente estable en este solvente. El resultado de esta etapa es la formación del derivado 5-aminoimidazol-4-carboxamida ("AICA") sustituido en la posición 1 con el resto hidrocarbilo enlazado a través del grupo amida al resto fisiológicamente activo que incluye el grupo benzoilo esterificado. También se prefiere dosificar el compuesto que tiene el grupo amino reactivo para el imidoéster. Esta reacción se resume debajo en el esquema 5 (Figura 5). La reacción es recomendable realizarla a no menos de 35°C para prevenir la formación de contaminantes no deseados y de reacciones colaterales.

Con preferencia, el éster que contiene el grupo amino reactivo se usa en aproximadamente 0,9 equivalentes por mol de aminocianacetamida.

Después de la ciclocondensación, el producto es comúnmente separado por filtración de succión o centrifugación. El producto se lava con metanol hasta que el efluente sea incoloro.

El producto preferentemente es entonces secado a 45-50°C al vacío. Es preferible usar una temperatura de secado no más alta que 50°C para prevenir la generación de HCN.

La próxima etapa en la reacción es la ciclización del derivado de 5-aminoimidazol-4-carboxamida con ortoformato de trietilo para producir un anillo de seis miembros del resto purina. La reacción de ciclización se realiza en un ácido orgánico. Esta reacción se muestra en el esquema 6 (Figura 6). En común, el ácido orgánico es ácido fórmico o ácido acético. Preferentemente, el ácido orgánico es el ácido acético. En ácido acético la reacción de ciclización se realiza a temperatura de ebullición. En ácido acético, el ortoformato de trietilo está preferentemente presente en 3 moles por mol de derivado 5-aminoimidazol-4-carboxamida. En ácido acético, la reacción se completa considerablemente después de 2 horas y llega a la terminación en aproximadamente 4,5 horas. Una temperatura preferida es aproximadamente 97-106°C. La proporción del solvente de ácido acético al derivado 5-aminoimidazol-4-carboxamida típicamente varía de 3 ml por gramo de derivado a 7,2 ml de ácido acético por gramo de derivado. En ácido acético, el producto deseado es prácticamente insoluble y los contaminantes son solubles.

Alternativamente, la reacción puede realizarse en una mezcla de ácido acético y ácido fórmico.

Preferentemente, el producto de reacción se separa por filtración de succión o centrifugación y se lava completamente con ácido acético y luego con etanol.

La etapa final en esta ruta es la hidrólisis de el resto éster enlazada al grupo benzoilo. Esta se muestra en el esquema 7 (Figura 7). La hidrólisis es preferible realizarla en una solución acuosa usando un hidróxido de un metal alcalino como el hidróxido de potasio ó hidróxido de sodio; en particular, hidróxido de potasio. En común, se usa un exceso molar ligero de la base. Esto puede extenderse desde 1,037 a aproximadamente 1,153 equivalentes de la base. La reacción puede realizarse durante la noche a temperatura ambiente. El producto hidrolizado se disuelve exotérmicamente, por eso la temperatura de la reacción comienza alrededor de 31°C.

Después de que la hidrólisis está completa o considerablemente completa, el preparado se neutraliza con un ácido fuerte acuoso. Un ácido fuerte de elección es el HCl. La concentración de HCl está entre 1.0 N y HCl acuoso al 37%. La cantidad óptima de HCl es una cantidad equivalente basada en la cantidad de KOH cuando la base es KOH y el ácido es HCl.

Por otra parte, la hidrólisis puede realizarse con un hidróxido de metal alcalino sin la neutralización siguiente con un ácido.

ES 2 291 324 T3

El producto crudo puede tratarse con una solución etanólica acuosa alcalina para obtener una estructura de cristal con una solubilidad máxima.

Se prefiere fundamentalmente monitorear el curso de la hidrólisis por HPLC. Durante el curso de la hidrólisis, puede ser evitado la hidrólisis del grupo amida.

Con preferencia, la hidrólisis se realiza a una temperatura al menos aproximadamente de 25°C pero no más alta que 50°C. Preferentemente, la hidrólisis es llevada a cabo por adición del éster que será hidrolizado a la solución acuosa del hidróxido de metal alcalino durante un período de 15 minutos pero no por más de 30 minutos.

II. Segunda ruta con un grupo de ácido benzoico libre

Como una alternativa, los derivados de hipoxantina con sustitución en la posición 9 pueden ser sintetizados por una ruta alternativa en la que el resto del éster benzoilo se hidroliza antes de la reacción con el imidoéster. En común, en esta ruta, el grupo amino del compuesto que incluye el grupo amino reactivo sobre el resto hidrocarbilo es bloqueado inicialmente o protegido con un grupo protector como el benciloxycarbonilo (Z) o otros grupos protectores de los tipos en general usados para proteger terminales amino en la química de péptido, como el t-butiloxycarbonilo (Boc), el análogo bifenilo de Boc (Bpoc), o el 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc). Otros grupos protectores adecuados son también conocidos en la técnica.

En general, esta ruta se muestra en el esquema 8 (Figura 8).

Primero, el derivado benciloxycarbonilo de la β -alanina reacciona con el éster etílico del ácido p-aminobenzoico para formar el éster etílico del ácido benciloxycarbonil- β -alanil aminobenzoico. En común, esta reacción se realiza en diclorometano en presencia de trietilamina y cloroformato de etilo. Una proporción molar del derivado benciloxycarbonil de la β -alanina para el éster etílico del ácido p-aminobenzoico es aproximadamente 1:1.

La segunda etapa es la hidrólisis del grupo éster del éster etílico del ácido benciloxycarbonil- β -alanil aminobenzoico para producir el ácido benciloxycarbonil- β -alanil aminobenzoico. Un método de realizar esta etapa de hidrólisis es la hidrólisis básica, con hidróxido de sodio a 40°-60°C durante aproximadamente 10 horas en una solución o una suspensión. El producto hidrolizado resultante es entonces acidificado bajo condiciones relativamente leves, tales como pH 3,5 a 4,0, preferentemente pH 3,6 para precipitar el producto. Esta hidrólisis es el punto de entrada para la rama del ácido carboxílico de la vía de reacción.

La tercera etapa es el desbloqueo o retirada del grupo benciloxycarbonilo por hidrogenólisis. Esto se realiza con preferencia en tetrahidrofurano en presencia de un catalizador de paladio arrastrado en metanol o etanol; Preferentemente el catalizador de paladio es arrastrado en metanol. La hidrogenólisis catalítica puede realizarse a temperatura ambiente.

La cuarta etapa es la condensación del intermediario desbloqueado con el imidoéster para formar una 5-aminoimidazol-4-carboxamida 1-sustituida como se describe arriba. Esto puede realizarse bajo las condiciones considerablemente similares a las descritas arriba para la reacción de formación correspondiente a la 5-aminoimidazol-4-carboxamida 1-sustituida en la ruta I, anterior.

La quinta y última etapa en esta ruta es la condensación de la 5-aminoimidazol-4-carboxamida 1-sustituida con ortoformato de trietilo para producir el anillo de seis miembros de el resto purina. Esta etapa se realiza considerablemente como en la ruta I, de arriba. Esta etapa produce el derivado de hipoxantina con sustitución en la posición 9, no se requiere en esta etapa ninguna hidrólisis final.

Las primeras y segundas rutas están interconectadas por las hidrólisis posibles del grupo éster de intermediarios de la primera ruta para convertir los intermediarios en mediadores de la segunda ruta. Por ejemplo, El éster etílico del ácido β -alanil p-aminobenzoico que es el intermediario que reacciona con el imidoéster en la primera ruta puede ser hidrolizado a ácido β -alanil p-aminobenzoico por el tratamiento con NaOH 0,1 N en metanol a 40°C durante 30 minutos. El ácido β -alanil p-aminobenzoico resultante puede luego reaccionar con el imidoéster en la segunda ruta. De forma semejante, el intermediario 5-aminoimidazol-4-carboxamida 1-sustituida que contiene el resto benzoilo esterificado en la primera ruta puede someterse a condensación con ortoformato de trietilo para completar el anillo de purina de seis miembros puede ser hidrolizado al intermediario 5-aminoimidazol-4-carboxamida 1-sustituida de la segunda ruta. Estas hidrólisis pueden realizarse por una etapa de hidrólisis básica, como en NaOH 0,5 N a una temperatura de 70-80°C por 10 horas. Por otra parte, otras condiciones de hidrólisis básicas pueden ser usadas. El intermediario resultante puede someterse a las reacciones restantes de la segunda rama descritas arriba.

La invención es ilustrada por los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son presentados para ilustrar solamente y no son con la intención de limitar la invención. Los ejemplos son presentados en términos de la síntesis final de N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurina-9-il)propanamida.

ES 2 291 324 T3

Ejemplo 1

Síntesis del Hidrocloruro de β -Alanina

- 5 El polvo fino micronizado de β -alanina (1,000 kg, 11,22 mol) se suspende en tolueno (9,78 kg) que contiene agua (0,056 kg). La suspensión blanca fue tratada con el gas de HCl bajo agitación vigorosa a temperatura ambiente (reacción ligeramente exotérmica). Después de 8 h la reacción de salificación con el gas de HCl (654 g usados de cantidad total) fue casi completa (Cloruro 97,4%).

10 Ejemplo 2

Conversión del Hidrocloruro de β -Alanina a su Hidrocloruro de Acil-cloruro

- 15 El cloruro de Tionilo (8,026 kg, 67,41 moles) se adiciona lentamente a la suspensión blanca gruesa del Ejemplo 1 bajo agitación vigorosa (formación fuerte de gas). Después de 1 h la mezcla de reacción es calentada en un reactor de temperatura de 50°C (formación de gas apacible) por 38 h. El cloruro de tionilo y el tolueno no reaccionante (reducción de peso 8,905 kg) es destilado saliendo bajo vacío (50°C, 100 mbar) para producir el hidrocloruro de acil-cloruro.

Ejemplo 3

20

Condensación del Hidrocloruro de Acil-cloruro con el Éster Etilico del Ácido p-Aminobenzoico

- 25 Una solución que contiene el éster etílico del ácido p-aminobenzoico (1,850 kg, 11,22 mol) y la trietilamina (1,14 kg, 11,22 mol) en diclorometano (11,87 kg) se adiciona lentamente (47 minutos) a la suspensión ligeramente amarilla del hidrocloruro de acil-cloruro del Ejemplo 2 a una temperatura de 45-55°C y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche (17 h) en un reactor de temperatura a 40°C (la reacción se controla por HPLC). El producto se separa por filtración (40°C), se lava 3 veces con diclorometano (3 x 2,64 Kg) y es secado al vacío a 40°C durante toda la noche. El producto es 3,937 kg de hidrocloruro del éster etílico del ácido β -alanil p-aminobenzoico (80,37% de corrección teórico) HPLC producido 62,5% p/p, 98,22% de área. Un poco de hidrocloruro de trietilamina precipita junto con el
30 producto y causa un peso crudo más grande que el 100% teórico. El hidrocloruro de trietilamina no interfiere y es eliminado en la próxima etapa (Ejemplo 4).

Ejemplo 4

- 35 *Conversión de Hidrocloruro de Éster a Éster por Neutralización*

- El hidrocloruro de éster del Ejemplo 3 (2,000 Kg, 4,58 mol) se disuelve en agua (18.0 kg) y etanol (2.0 kg). El pH ácido de la solución (pH 0,54) se ajusta a pH 10,0 por la adición de hidróxido de sodio (30% NaOH, 1059,2 g, 7,94 mol). El proceso de cristalización comienza de forma espontánea a pH 9,7 y se obtiene una suspensión apenas agitable. Después de la dilución (500 g) con una mezcla de agua/etanol (9:1, p/p) la suspensión gruesa se agita por 2 h a temperatura ambiente. El éster etílico del ácido β -alanil p-aminobenzoico se separa por filtración, se lava dos veces (2 x 1,0 kg) con agua/etanol (9:1 p/p) y es secado al vacío a 40°C toda la noche. El producto es 1,100 kg del éster etilo, 106,9% de corrección teórica. Por HPLC proporcionó 105,20% (p/p) 99,34% de área. El rendimiento corregido del ensayo es mayor que el 100% teórico debido probablemente al hidrocloruro no homogéneo.

45

Ejemplo 5

Ciclocondensación de Imidoéster y el Éster Etilico del Ácido β -alanil p-aminobenzoico

- 50 A la solución de imidoéster, formado *in situ* por la reacción de aminocianacetamida (30 g; 0,30 mol) en acetonitrilo (500 ml) y ortoformato de trietilo (55 ml; 0,33 mol) a la temperatura de ebullición, se le adiciona a 30°C una solución del éster etílico del ácido β -alanil p-aminobenzoico (71 g; 0,30 mol) en metanol (300 ml) y pronto se precipita el AICA-p-ABA éster etilo ("éster AIP") que es separado después de 2 h. El producto rindió 77,5 gramos.

55

Ejemplo 6

Ciclización y Formación del Anillo Purina con Ortoformato de Trietilo

- 60 El producto de la ciclocondensación del imidoéster y el éster etílico del ácido de p-aminobenzoico ("AIP, éster") es ciclado con ortoformato de trietilo en ácido acético. El éster-AIP (200 g; 0,58 mol) se disuelve en ácido acético glacial (1440 ml) después de la adición de ortoformato de trietilo (258 g; 1,74 mol), la solución amarilla se mantiene a temperatura de ebullición por 4,5 h. El producto de reacción se separa por filtración. El rendimiento es 218 g.

65

Ejemplo 7

Hidrólisis del Grupo Éster para Producir N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurina-9-il)propanamida

El éster ciclado del Ejemplo 6 (3,5 g) es arrastrado en KOH acuoso (40 ml de agua, 1,96 g; 0,03 moles KOH 85%). El sólido se disuelve de forma exotérmica (hasta 31°C). La solución es dejada durante toda la noche a temperatura ambiente y después de esto neutralizada hasta que alcance un pH de 6,7 (21 mL 1,0 HCl de N; 0,02 moles). Debajo de pH 7,9 comienza a formarse un precipitado muy fino el que se separa, se lava con agua y etanol y se seca al vacío a 40°C. El rendimiento es de 2,40 gramos.

Ventajas de la invención

Los métodos sintéticos de la presente invención proporcionan un método eficiente y económico de sintetizar derivados de hipoxantina con sustitución en la posición 9, en particular el N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurina-9-il)propanamida. Este método utiliza materiales de inicio disponibles, requiere un número mínimo de etapas, y proporciona un producto de alta pureza con un mínimo de purificación. El procedimiento evita reacciones secundarias que complican el aislamiento y la purificación del producto final.

Aunque la presente invención ha sido descrita en detalle considerable, con referencia a algunas versiones preferentes de esta, otras versiones y realizaciones son posibles. Por lo tanto, el alcance de la invención es determinado por las siguientes reivindicaciones.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en la compilación de las referencias, los errores u omisiones no pueden ser excluidos y la OEP niega toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- EP 0126813 A, Simon [0008]
- US 4221909 A, Simon [0008]
- US 4211794 A, Kraska [0008]
- US 4221910 A, Giner-Sorolla [0008]
- US 5091432 A [0010]
- EP 0924195 A, Müller [0036].

Literatura no-patentada citada en esta descripción

- In Adenosine Receptors. K.A. JACOBSON. *Receptor Biochemistry and Methodology*. Alan R. Liss, 1988, vol. 11, 1-26 [0002].
- MACDONALD *et al.* *Clin. Exp. Immunol.*, 1982, vol. 49, 123-128 [0006].
- A.E. MILLER. *Ann. Neurol.*, 1981, vol. 10, 506-510 [0006].
- K. STEFANSSON. *Clinical Neurology of Aging*. Oxford University Press, 1984, 76-94 [0006].
- L.R. WEITKAMP. *Am. J. Hum. Genet.*, 1983, vol. 35, 443-53 [0006].
- G.M. BLACKBURN; M.J. GAIT. *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*. Oxford University Press, 1996, 148-152 [0010].

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para sintetizar un derivado de hipoxantina con sustitución en la posición 9, comprendiendo el derivado un resto de hipoxantina sustituido en la posición 9 del nitrógeno con un resto hidrocarbilo que tiene la estructura $(CH_2)_n$ en donde n es un entero del 1 al 6, enlazado a través de un grupo amida a un resto fisiológicamente activo siendo el ácido p-aminobenzoico, y el proceso comprendiendo las etapas:

(a) La reacción de aminocianacetamida con ortoformato de trietilo para formar un derivado de imidoéster de aminocianacetamida;

(b) La formación de un compuesto que tiene un grupo amino reactivo con un resto hidrocarbilo, que tiene la estructura $(CH_2)_n$ en donde n es entero del 1 al 6, el resto hidrocarbilo está enlazado a través de un grupo amida a un resto fisiológicamente activo, siendo el ácido p-aminobenzoico o un derivado esterificado de este que incluye un grupo benzoilo esterificado.

(c) La reacción del imidoéster con un compuesto que tiene un grupo amino reactivo en el resto hidrocarbilo para formar un derivado de 5-aminoimidazol-4-carboxamida sustituido en la posición 1 con un resto hidrocarbilo enlazado a través de un grupo amida a un resto fisiológicamente activo que incluye opcionalmente un grupo benzoilo esterificado;

(d) La formación de un anillo heterocíclico de seis miembros de un resto de purina de la hipoxantina por reacción del derivado ó el 5-aminoimidazol-4-carboxamida formada en la etapa (c) con el ortoformato de trietilo para formar un compuesto de hipoxantina con sustitución en la posición 9, donde la posición 9 se sustituye con el resto hidrocarbilo enlazado a través de un grupo amida a un resto fisiológicamente activo que incluye opcionalmente un grupo benzoilo esterificado; y

(e) Se hidroliza opcionalmente el éster del grupo benzoilo esterificado si está presente.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde n es 2.

3. El proceso de la reivindicación 1 ó 2, en donde el resto hidrocarbilo está enlazado a través de un grupo amida a un derivado esterificado del resto fisiológicamente activo que incluye un grupo benzoilo esterificado.

4. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde el grupo benzoilo esterificado se esterifica con un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono.

5. El proceso de la reivindicación 4, en donde el grupo benzoilo esterificado se esterifica con un grupo alquilo de estructura $CH_3-(CH_2)_z$, donde z es un entero de 0 a 6.

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde z es 1.

7. El proceso de la reivindicación 1, en donde la etapa (b) comprende las etapas de:

(I) La activación de un ácido ω -aminocarboxílico con cloruro de tionilo; y

(II) La reacción del ácido ω -aminocarboxílico activado con un éster p-aminobenzoico en presencia de una amina terciaria seleccionada entre el grupo que contiene trietilamina y etildisopropilamina, en donde el éster del ácido p-aminobenzoico se esterifica con un grupo alquilo de 1 a 6 carbonos.

8. El proceso de la reivindicación 7, en donde el grupo alquilo es etilo.

9. El proceso de la reivindicación 7, en donde el ácido ω -aminocarboxílico es el ácido 3-aminopropiónico.

10. El proceso de la reivindicación 9, en donde el grupo alquilo es etilo.

11. El proceso de la reivindicación 7, en donde la amina terciaria es trietilamina.

12. Un proceso de síntesis del derivado de hipoxantina con sustitución en la posición 9, el N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropurin-9-il)propanamida, que comprende las etapas de:

(a) formación de 4-(β -alanil)aminobenzoato de etilo por un proceso que incluye los pasos de:

(I) activación del ácido 3-aminopropiónico con cloruro de tionilo; y

(II) reacción del ácido 3-aminopropiónico con p-aminobenzoato de etilo en presencia de trietilamina con un solvente que comprende tolueno y cloroformo

ES 2 291 324 T3

(b) reacción de aminocianacetamida con ortoformato de trietilo en presencia de acetonitrilo para formar un derivado de imidoéster de aminocianacetamida;

(c) reacción del imidoéster con 4-(β -alanil)aminobenzoato de etilo en metanol;

(d) formación de un anillo de 6 miembros en el resto purina de la hipoxantina por reacción del éster formado en la etapa (c) con ortoformato de trietilo en ácido acético; e

(e) hidrólisis del grupo éster del compuesto formado en la etapa (d) para obtener N-4-carboxifenil-3-(6-oxohidropuzin-9-il)propanamida.

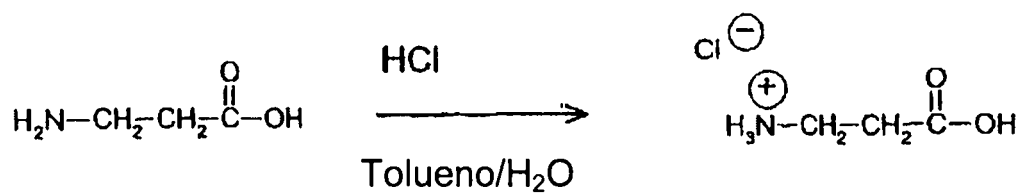


FIG. 1

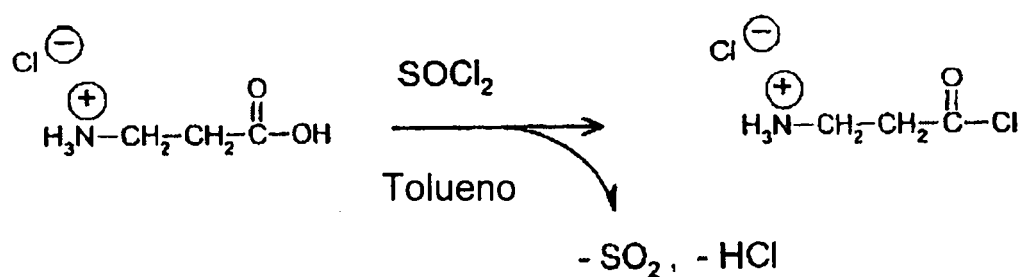


FIG. 2

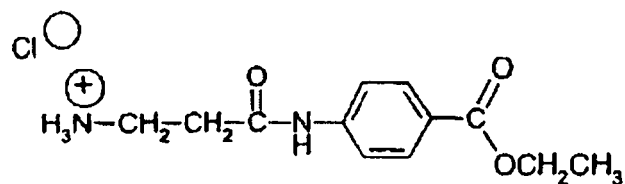
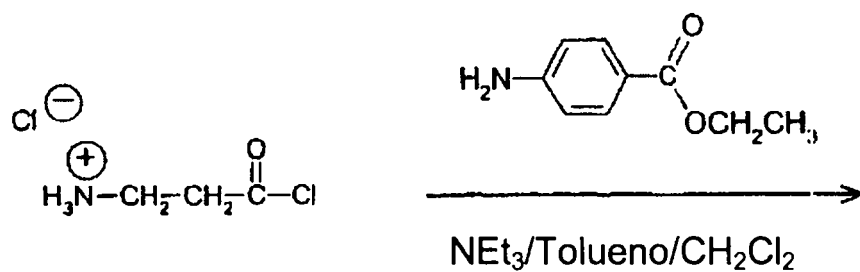


FIG. 3

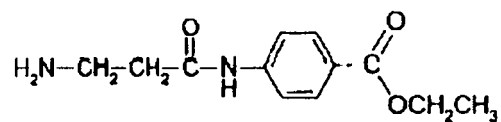
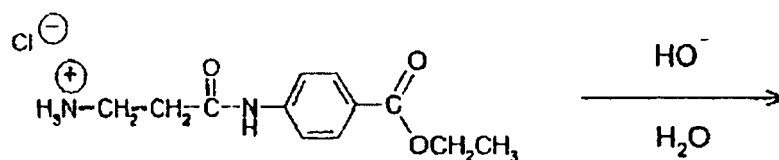


FIG. 4

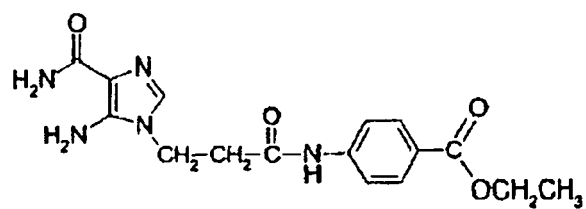
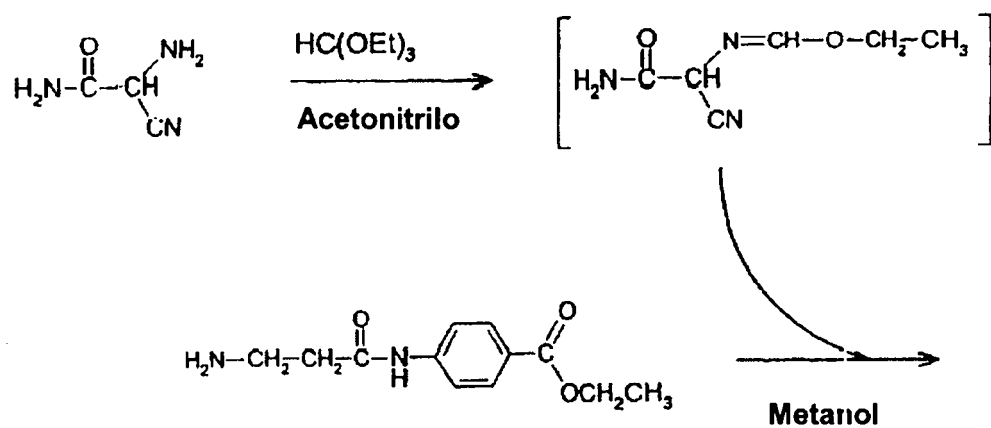


FIG. 5

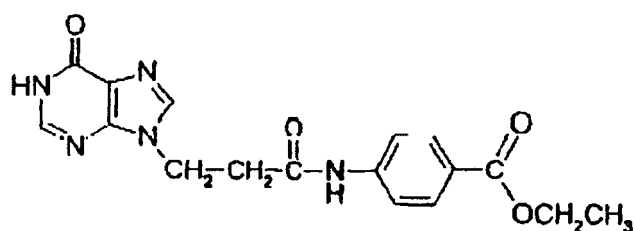
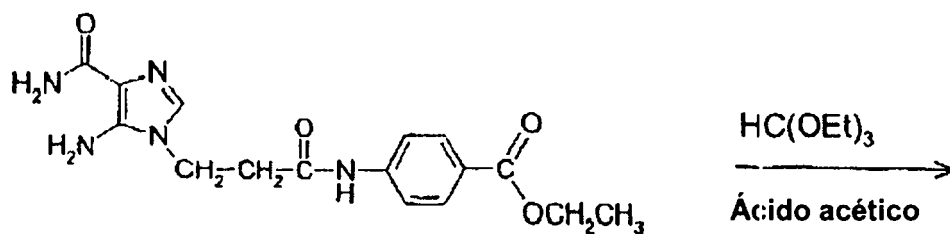


FIG. 6

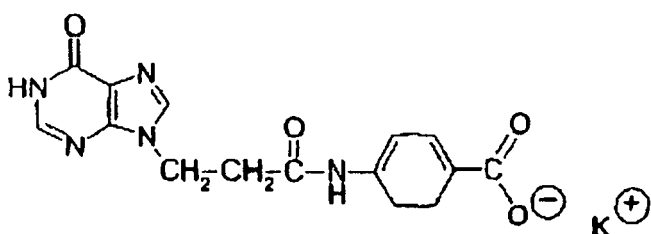
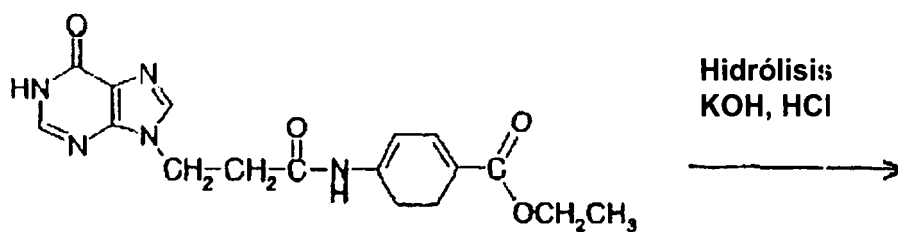


FIG. 7

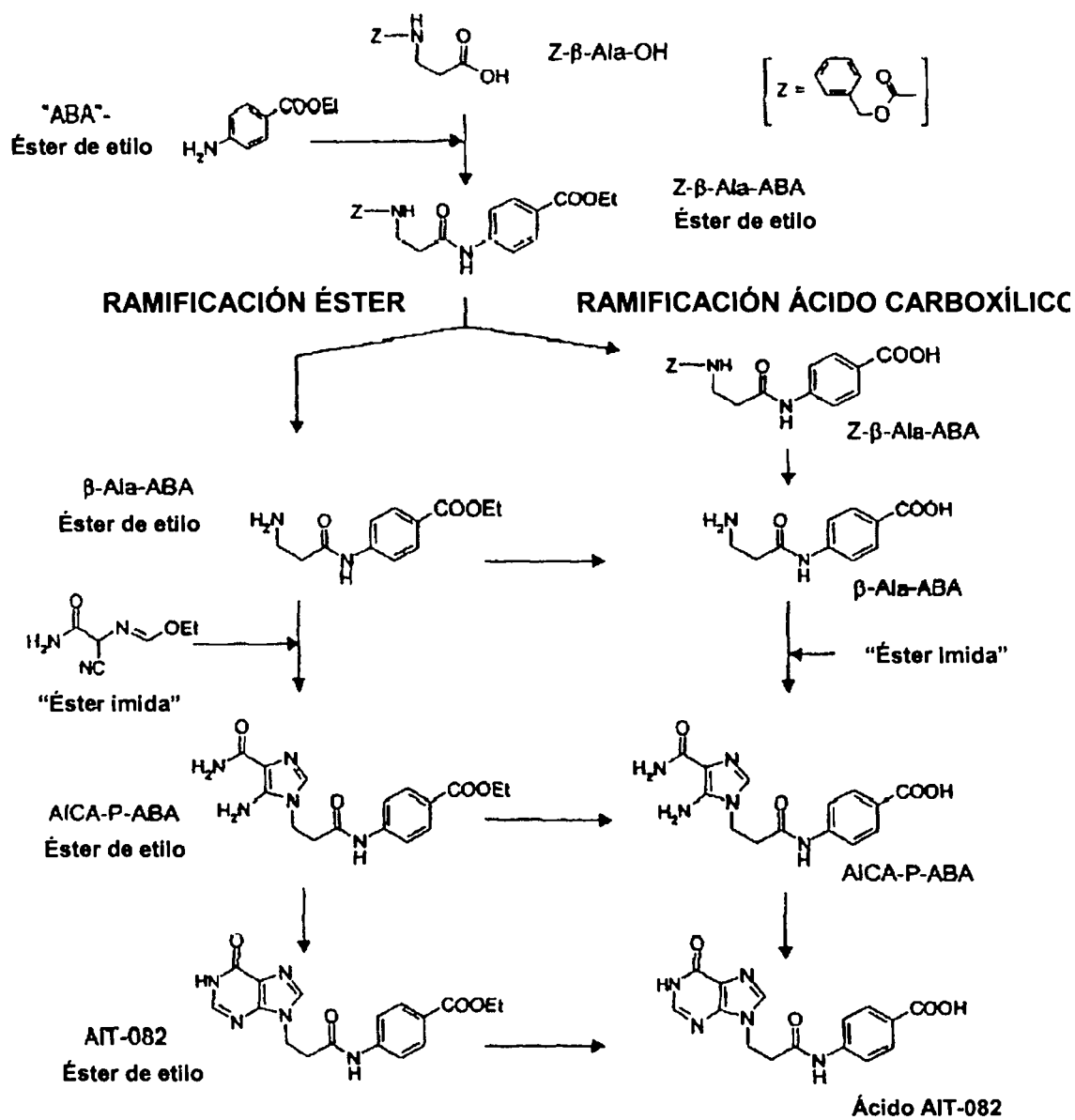


FIG. 8_A