



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 351 925**

(51) Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06743955 .4**

(96) Fecha de presentación : **19.05.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1883639**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.02.2008**

(54) Título: **Preparación de famciclovir y otros derivados de purina.**

(30) Prioridad: **20.05.2005 GB 0510345**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.02.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.02.2011

(73) Titular/es: **ARROW INTERNATIONAL LIMITED**
57 St Christopher Street
Valetta, VLT 08, MT
CHONGQING SHENGHUAXI PHARMACEUTICAL
Co., Ltd.

(72) Inventor/es: **Jiang, Weiping y**
He, Liang

(74) Agente: **Izquierdo Faces, José**

ES 2 351 925 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).

DESCRIPCION

Campo de la invención

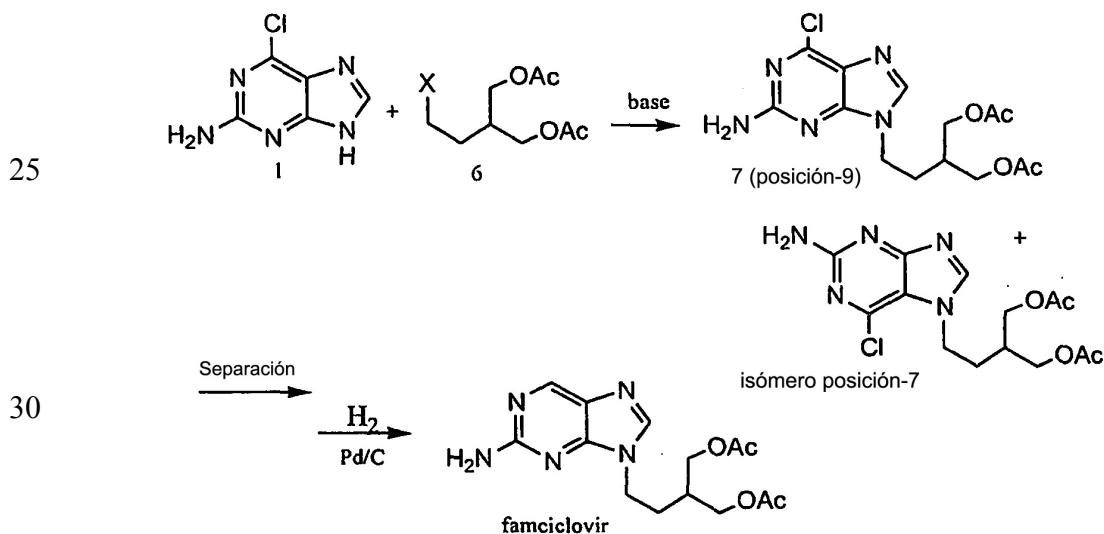
La presente invención se refiere a la preparación de varios derivados de purina 9-sustituídos, incluyendo el famciclovir.

Antecedentes de la invención

El famciclovir (9-[4-acetoxi-3-(acetoximetil) but-1-yl]-2-aminopurina) es uno de un número de compuestos conocidos por tener una actividad antiviral útil y descrito, por ejemplo, en la EP 141.927. El famciclovir tiene una actividad antiviral relevante para el tratamiento de un número de infecciones virales, incluyendo el herpes simple, la varicela-zoster y la hepatitis.

Se conocen un número de caminos diferentes para la preparación de derivados de purina como el famciclovir, incluyendo aquellos descritos en la EP 182.024, US 5.684.153, US 5.138.057, US 5.917.041, US 6.761.767 y WO 2004/110343.

Un método expuesto más abajo en el Esquema 1, se conoce de la EP 182.024 y las patentes US 5.684.153; 5.138.057 y 6.761.767. Aquí la X en el compuesto de partida 6 es o un halógeno o cualquier otro grupo saliente como el tosilo o el mesilo.



Esquema 1

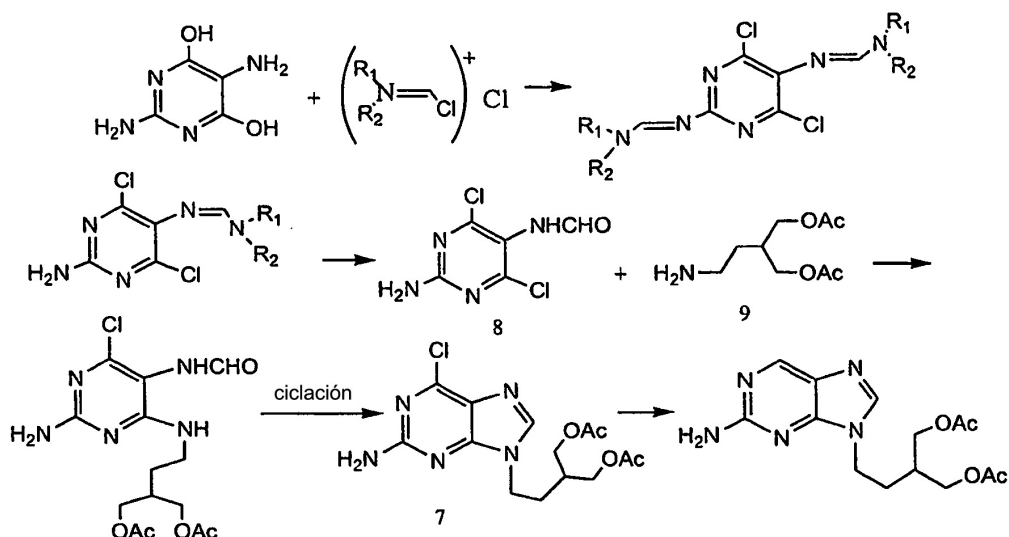
El material de partida, 2-amino-6-cloro-purina (compuesto 1), está disponible en el mercado a un precio razonable. Sin embargo, un problema común asociado con este proceso es la falta de regioselectividad ya que el isómero posición-7 no deseado se genera simultáneamente, reduciendo el rendimiento y requiriendo un paso de separación para remover este isómero no deseado (inactivo).

Un método adicional, expuesto como esquema 2, se conoce de la US 5.971.041.

10

15

20



Esquema 2

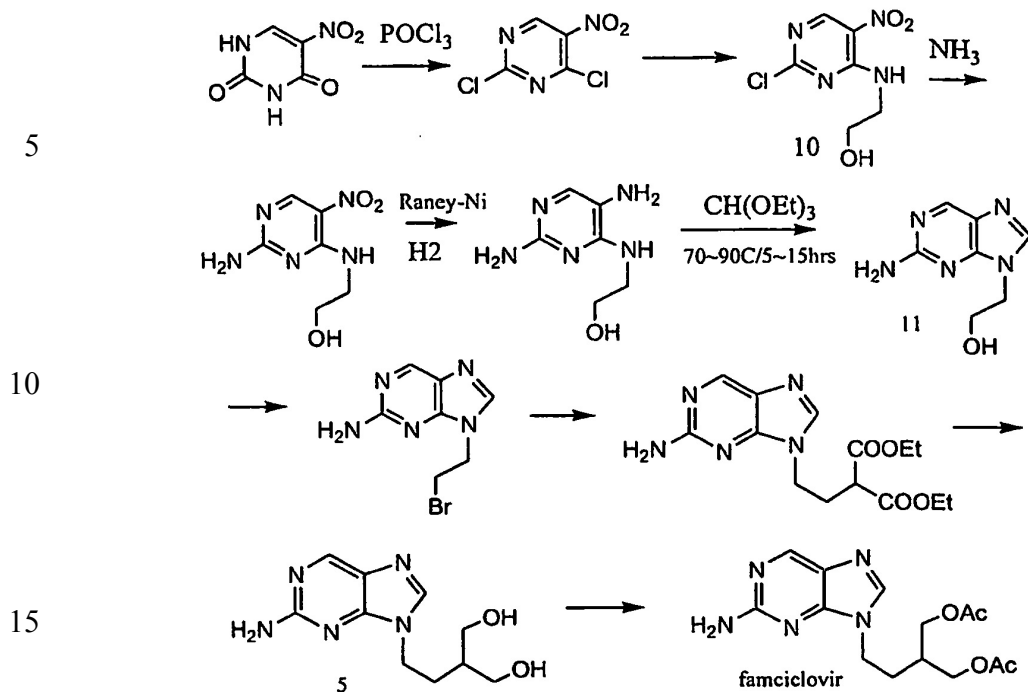
25

El método del Esquema 2 intenta tratar este problema con el fin de maximizar el porcentaje de compuesto sustituido-9 deseado controlando cuidadosamente las condiciones de reacción. Sin embargo, los materiales de partida 8 y 9 no están disponibles en el mercado y han de ser preparados separadamente. También, el rendimiento general del famciclovir es bajo, menor del 30%.

30

35

Un método más reciente, expuesto como Esquema 3, se describe en la WO 2004/110343.



Esquema 3

Pero este proceso solo produce famciclovir a un rendimiento general del 18%. De nuevo, el compuesto 11 utilizado en este proceso no está disponible en el mercado y ha de ser preparado del nitrouracil.

Los métodos descritos en los esquemas 2 y 3 proporcionan una solución al problema de regioselectividad anteriormente mencionado introduciendo la cadena lateral alquilo primero en la posición-9 deseada antes de la formación del anillo de imidazol fusionado. Sin embargo, una desventaja común en estos métodos es su largo procedimiento y su bajo rendimiento general.

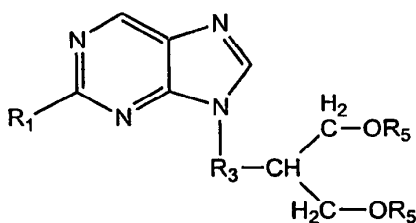
Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso alternativo para la preparación de derivados de purina como el famciclovir.

Un objeto de las realizaciones específicas de la invención es proporcionar un proceso para la preparación de estos

derivados de purina con una eficiencia mejorada, por ejemplo con un número reducido de pasos y/o un rendimiento mejorado del producto final deseado.

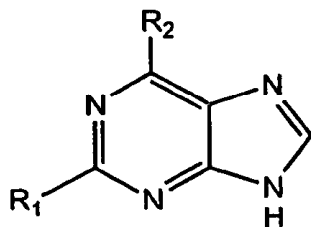
Resumen de la Invención

De acuerdo a la presente invención, se proporciona un método para la preparación de un derivado de purina de fórmula I



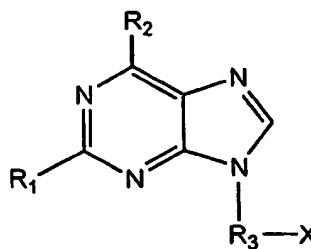
(I)

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI



(VI)

con X-R₃-X para formar un compuesto de fórmula V

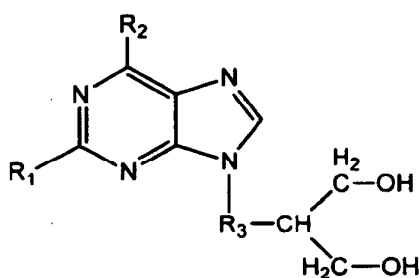


(V)

donde R_1 es seleccionado del grupo que consiste en amino, hidroxilo y C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido), R_2 es halo, R_3 es C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido) y cada X es independientemente un grupo saliente. Todos los sustituyentes están opcionalmente protegidos.

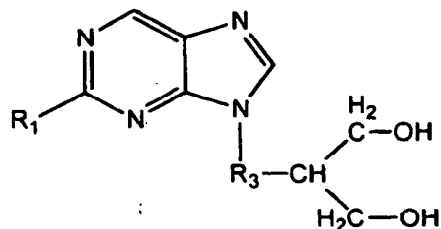
Se ha descubierto que el empleo de este paso resulta en la formación del compuesto sustituido-9 de fórmula V con alta regioselectividad, siendo el isómero sustituido-9 obtenible en realizaciones específicas de la invención a una proporción 15-20:1 comparada con la formación del isómero sustituido-7 contaminante. Por lo tanto, hay una reducción significativa de contaminación por el isómero no deseado, una necesidad reducida para la separación de los productos de este paso de la reacción y un rendimiento general mejorado del producto final deseado.

En el método de la invención, se obtiene un derivado de la purina deseado de fórmula I en un método que comprende hidrogenar un diol intermedio de fórmula III



(III)

En un disolvente alcohólico, para producir un compuesto de fórmula II.



(II)

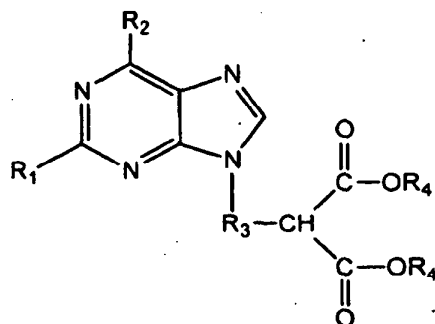
En la operación de un método de la invención que emplee este paso, hay un alto rendimiento del intermedio II deseado y una ausencia de una reacción secundaria de trans-acetilación vista en los métodos del estado de la técnica en los que el paso correspondiente de hidrogenación es realizado en un intermedio diéster.

Por lo tanto, el método de la invención emplea ambos pasos detallados anteriormente, a saber (a) reaccionar un compuesto de fórmula VI con $X-R_3-X$ para formar un compuesto de fórmula V y (b) hidrogenar un compuesto intermedio de fórmula III para formar un compuesto de fórmula II.

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

Una realización preferida de la invención proporciona un proceso de cinco pasos para fabricar un compuesto de fórmula I de un material de partida de fórmula VI. LA formación inicial del compuesto V y el paso intermedio de hidrogenación son como se describe anteriormente, otros pasos son como sigue.

Un compuesto de fórmula V puede ser convertido a un compuesto de fórmula IV



(IV)

por reacción del compuesto V con $\text{CH}_2(\text{COOR}_4)_2$ típicamente bajo condiciones básicas, donde cada R_4 es independientemente un grupo tal que la hidrogenación subsecuente produce un diol. R_4 puede ser C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido por halo, amino, hidroxil 1 y/o C_{1-6} alquilo), preferiblemente C_{1-3} alquilo. Generalmente, ambos grupos R_4 son los mismos.

El compuesto de fórmula IV puede ser después sujeto a una reacción de reducción utilizando un agente reductor para producir un compuesto diol de fórmula III.

El compuesto de fórmula II puede ser convertido en el producto final de fórmula I por reacción con $(\text{R}_5)_2\text{O}$, donde cada R_5 es independientemente seleccionado de C_{1-6} alquilocarbonilo, preferiblemente C_{1-3} alquilocarbonilo. Generalmente, ambos grupos R_5 son los mismos.

Para la preparación de famciclovir, de acuerdo con una realización preferida de la invención, R_1 es amino, R_2 es cloro, R_3 es etilo y R_5 es acetilo.

Mientras un proceso de una realización específica se ha usado ventajosamente para la preparación del compuesto particular famciclovir, el proceso puede ser empleado más generalmente para obtener otros derivados de la purina con diferentes cadenas laterales localizadas en la posición-9 de la purina. Por ejemplo, el grupo R_5 , acetilo de famciclovir, puede ser

reemplazado por un grupo alquilocarbonilo, especialmente C₁₋₆alquilo carbonilo, preferiblemente C₁₋₃alquilo carbonilo, opcionalmente sustituido por, por ejemplo, halo, hidroxilo y/o C₁₋₆alquilo. Separadamente, el butilo sustituido-2 de famciclovir (R₃CH) puede ser reemplazado por otra cadena alquila (véase el tratamiento más adelante) como el C₁₋₆alquilo, preferiblemente C₁₋₄alquilo, opcionalmente sustituido por, por ejemplo, halo, amino, hidroxilo y/o C₁₋₆alquilo. Halo o halógeno se refiere todo el tiempo a flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente bromo o cloro, más preferiblemente cloro.

El sustituyente 2-amino de famciclovir (R₁) puede también, e independientemente de las variaciones anotadas en otros lugares, ser reemplazado en otras realizaciones de la invención por un sustituyente alternativo. Una opción es para que no haya sutituyente, es decir, un hidrogeno. Otra opción es para que la posición 2- sea sustituida por un grupo seleccionado de amino, hidroxilo (ambos opcionalmente protegidos) o C₁₋₆ alquilo, preferiblemente C₁₋₃ alquilo, opcionalmente sustituido por, por ejemplo, amino, hidroxilo y/o C₁₋₆alquilo.

El material de partida de una realización específica es 2-amino-6-cloro-purina, pero puede ser generalmente un sustituido de purina en las posiciones 2- y 6- de acuerdo con lo anterior.

La sustitución del material de partida de purina o de derivado de purina en la posición-9 por un grupo alquilo, como se muestra por ejemplo en el paso 1 en el ejemplo, puede ser realizada utilizando C-C₂₋₆alquilo-X, donde cada X es independientemente un grupo saliente cono el halógeno, p-tosilo, mesilo, triflato, alquilocarbonato, preferiblemente halógeno. Los disolventes adecuados para este paso incluyen disolventes polares como DMF, DMSO, acetonitrilo y mezclas de los mismos. El paso es realizado apropiadamente en la presencia de una base, que puede ser una base inorgánica como K₂CO₃ o Na₂CO₃, KOH y/o NaOH o mezclas apropiadas de estos.

Convertir el compuesto V en compuesto IV (paso 2 en el ejemplo) es apropiadamente realizado en la presencia de una

base, que puede ser K_2CO_3 o KOH o incluso una amida de litio como LDA. El disolvente usado puede ser similar al usado en el paso 1. No hay mucha reacción secundaria en absoluto en este paso y se pueden obtener rendimientos de alrededor del 96%.

5 Convertir el compuesto IV al compuesto III (paso 3 en el ejemplo) es una reducción de la funcionalidad del éster para lo que hay disponible un número conocido de agentes reductores.

 El diol en el compuesto III puede ser hidrogenado al compuesto II (paso 4 en el ejemplo) por un catalizador adecuado, como el Pt, Pd, Raney Ni. Como en los procesos del estado de la técnica la hidrogenación se realizó en un disolvente alcohólico, ocurrió la acetilación cruzada del disolvente, lo que significa que un grupo acetilo en el grupo de la cadena lateral-9 puede ser perdido para dar un alcohol de purina sustituido-9. Esta reacción secundaria es sustancialmente evitada en el presente proceso.

 El compuesto II puede ser convertido al compuesto I (paso 5 en el ejemplo) en un disolvente inerte, orgánico como el CH_2Cl_2 , CH_3Cl , EtOAc etc, y mezclas de los mismos. En el ejemplo este paso es realizado en presencia de trietilamina, aunque se puede usar también piridina o cualquier amina terciaria.

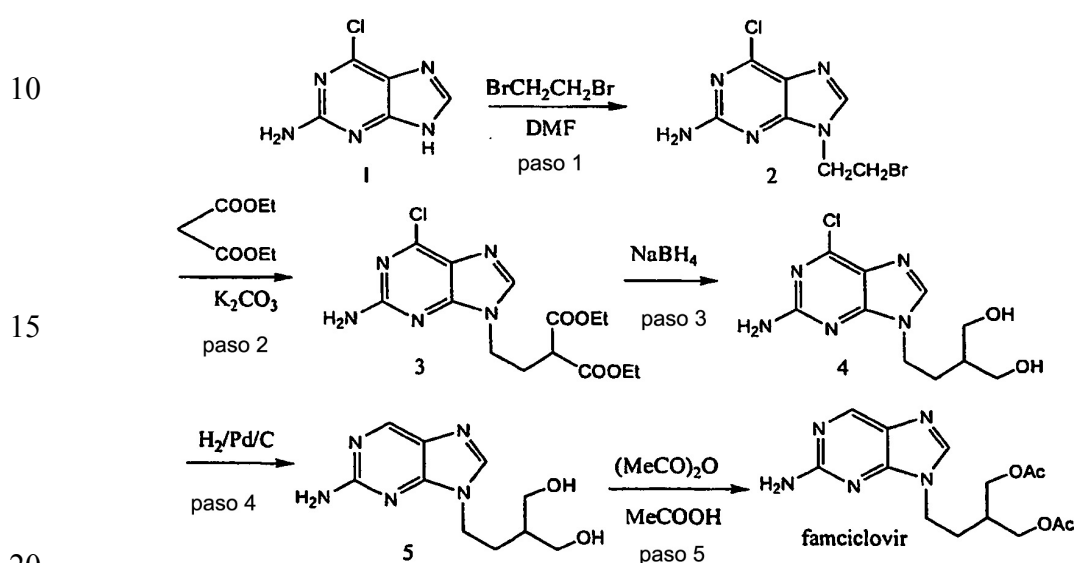
 El proceso descrito en la presente trata los problemas discutidos en la técnica de fondo. Los materiales de partida y reactivos utilizados en el proceso están ya disponibles a un precio razonable. En la realización específica, usando los compuestos VI y 1,2-dibrometano, la invención forma la purina alquilada de posición-9 deseada en una proporción de 15~20:1 (posición-9 contra isómero posición-7), una mejora sobre los métodos conocidos. El proceso comprende 5 pasos y, como por el ejemplo, produjo famciclovir con un rendimiento general de más del 40%, de nuevo una mejora. Otra característica en el proceso es la ventaja operacional conseguida por la hidrogenación de un diol en lugar de un diéster, evitando las reacciones secundarias de transacetilación. Refiriéndose al ejemplo, esto a su vez redujo la impureza potencial y aumentó el rendimiento del proceso.

La invención se describe ahora en más detalle con referencia a una realización específica como se expone en el siguiente ejemplo.

Ejemplo 1

Preparación de Famciclovir

El Famciclovir fue preparado de acuerdo al siguiente esquema sintético:-



Los pasos fueron los siguientes.

Paso 1: preparación de 2-amino-6-9-cloro-(2bromoetilo) purina (2)

Se colocó una mezcla de 2-amino-6-cloropurina (33.9g, 0.2mol), carbonato de potasio (69g, 0.5mol) y DMF (340ml) en un matraz de 3 bocas de 1L y se calentó a 60-65° C durante 1 hora. Después se añadió el 1,2-dibromoetano (112.8g, 0.6mol) y la mezcla se refluxo durante 24 horas. La mezcla de la reacción fue después enfriada y filtrada. La solución filtrada fue concentrada por destilación a presión reducida. El residuo fue disuelto con metanol (170ml) y enfriado a 0~5° C. El compuesto de título 2 fue obtenido en forma cristalina (50.3g, rendimiento 91%).

^1H NMR (d-DMSO): 3.89(t,2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 4.45(t,2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 6.94(s, 2H, NH_2), 8.15(s, 1H, aromático)

Paso 2: preparación de dietilo 2-[2-(2-amino-6-cloro-9H-purina-9-yl)-etilo]-1,3-malonato (3)

Se añadió a un matraz de reacción seco de 1 L secuencialmente el DMF (380g), anhidro K_2CO_3 (55g, 0.04mol), el compuesto intermedio 2 (98g, 0.06mol) y dietil malonato (40g, 0.0145mol). La mezcla fue calentada a 60° C y agitada a 60° C durante 50 horas. Después se retiró la sal carbonatada por filtración. Después se recuperó el disolvente por destilación a presión reducida (manteniendo la temperatura por debajo de 95° C todo el tiempo). El residuo fue enfriado a temperatura ambiente y disuelto con metanol (400g). El compuesto de título 3 fue recuperado después de que la solución de metanol fuera mantenida a 0~4° C durante 4 horas (48g, rendimiento 95%).

1H NMR (d-DMSO); 1.10(t,6H, CH_2CH_3), 2.33(q,2H, NCH_2CH_2CHCO), 3.52(t,1H,), 3.59(m,4H, OCH_2CH_3), 4.11(t,2H, NCH_2CH_2CHCO), 6.87(s,2H, NH_2), 8.06(s, 1H, aromatic)

Paso 3: preparación de 2-[2-(2-amino-6-cloro-9H-purina-9-yl)-etilo]-1,3propanodiol (4)

A un matraz de 1L se le añadió diclorometano (350ml) para disolver el compuesto intermedio 3(50g, 0.013mol), seguido por $NaBH_4$ (17.5g, 0.046mol) y metanol (95ml). La mezcla de la reacción se agitó a 20~25° C durante 2 horas, después se diluyó con agua (150ml) y se colocó a temperatura ambiente. La capa orgánica separada se retiró. La capa acuosa (junto con el sólido precipitado) fue enfriado con un baño de hielo/agua, y se añadió ácido hidrocórico (25-30%) poco a poco hasta que la solución se volvió neutral. El producto fue obtenido en un baño de hielo/agua. El precipitado fue recogido por filtración y después lavado con salmuera fría. El diol 4 recogido fue secado al vacío (30g, rendimiento 80%).

1H NMR (d-DMSO): 1.42(t, 1H, NCH_2CH_2CH), 1.75(q,2H, NCH_2CH_2CH) 3.35(d,4H, CH_2OH), 4.09(t,2H, NCH_2CH_2CH), 4.45(s,2H,OH), 6.86(s,2H, NH_2), 8.12(s,1H, aromática)

Paso 4: preparación de 2-[2-(2-amino-9H-purina-9-yl)-etilo]-1,3-propanodiol (5)

El diol 4 (25g, 9.2mmol) fue disuelto con un disolvente mixto de acetato de etilo (200ml) y etanol (100ml) en un autoclave de acero de 1L. Se añadieron también el carbón de paladio (5g) y trietilamina (12g). La mezcla de la reacción fue mantenida a 55° C
5 bajo presión de hidrogeno (0.8Mpa) durante 4 horas. Se consideró la reacción completada cuando no se observó ningún consumo de hidrógeno. El catalizador fue removido por filtración tras enfriarse. El filtrado fue concentrado por destilación bajo presión reducida. El residuo fue disuelto mediante la adicción de
10 DCM y agua. La capa acuosa separada fue extraída con más DCM (30ml x 3). La solución orgánica combinada se secó y se destiló para retirar el disolvente. El residuo fue disuelto con acetato de etilo (80ml) y mantenido a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto fue recogido por filtración y secado
15 al vacío (18g, rendimiento 82%).

¹H NMR (d-DMSO): 1.42(m, 1H, NCH₂CH₂CH), 1.75(q, 2H, NCH₂CH₂CH) 3.42(d, 4H, CH₂OH), 4.09(t, 2H, NCH₂CH₂CH), 4.44(s, 2H, OH), 6.44(s, 2H, NH₂), 8.05(s, 1H, aromatic), 8.54(s, 1H, aromática)

20 **Paso 5: preparación de famciclovir**

Se añadió a un matraz seco de 1L el diol intermedio 5 (50g, 21.5mmol), dicloremato (500ml), trietilamina (31g, 30.6mmol) y dimetilaminopiridina catalítica (3.1g). El anhídrido acético (120g, 31mmol) fue después añadido gota a gota,
25 manteniendo la solución a 25~30° C. La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10 horas. Se añadió agua para diluir la mezcla de la reacción, y se añadió una solución de hidróxido de Sodio al 5% (5%) hasta que la solución se volvió neutra.

30 La capa orgánica separada fue limpiada con agua (200ml x 2), salmuera saturada y secada con sulfato de sodio. El diclorometano fue después removido bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto con metanol hirviendo (180ml). El famciclovir cristalizó manteniendo la solución de metanol a 0~4° C durante 4
35 horas (60g, rendimiento 90%).

^1H NMR (CDCl_3): 1.89(m,2H,NCH₂CH₂CH), 1.98(m,1H NCH₂CH₂CH) 2.03(s, 6H, COCH₃), 4.11(d,4H,CH₂OCO), 4.19(t,2HNCH₂CH₂CH), 5.18(s,2H, NH₂), 7.73(s,1H,aromático), 8.64(s,1H, aromático)

- 5 Por lo tanto se han proporcionado los métodos para la preparación de derivados de purina, como el famciclovir.

10

15

20

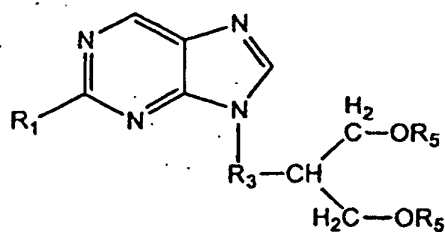
25

30

35

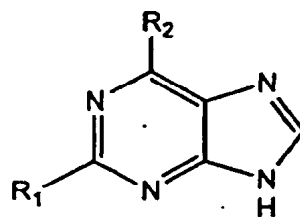
REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un derivado de purina de fórmula I,



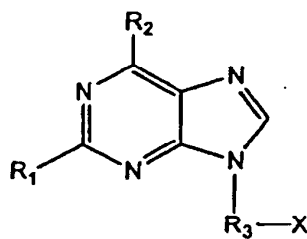
(I)

que comprende (a) reaccionar un compuesto de fórmula VI



(VI)

con $X-R_3-X$ para formar un compuesto de fórmula V



(V)

(V)

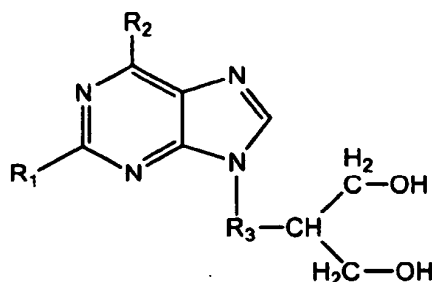
donde

R_1 es seleccionado del grupo consistente de amino (opcionalmente protegido), hidroxilo (opcionalmente protegido) y C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo y/o C_{1-6} alquilo, donde todos los sustituyentes están opcionalmente protegidos),

R_2 es halo,

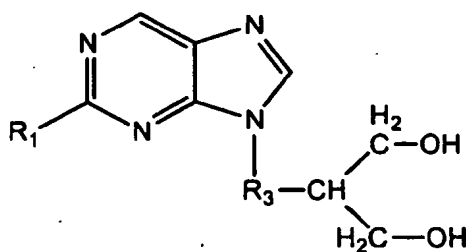
R_3 es C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido por halo, amino, hidroxilo y/o C_{1-6} alquilo), cada R_5 es independientemente C_{1-6} alquilo carbonilo (opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo y/o C_{1-6} alquilo), y

cada X es independientemente un grupo saliente, y (b) hidrogenar un diol de fórmula III



(III)

en un disolvente alcohólico, para producir un compuesto de fórmula de II



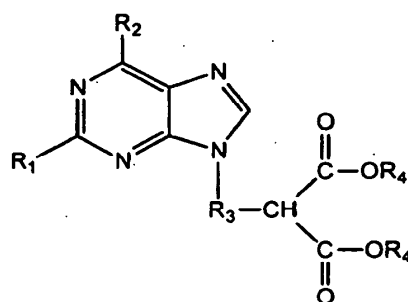
(II)

2. Un método de acuerdo a la reivindicación 1, donde el paso (a) es realizado en un disolvente polar en presencia de una base.

3. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, donde el paso (b) es realizado usando hidrogeno en la presencia de un catalizador de hidrogenación.

4. Un método para la preparación de un derivado de purina de fórmula I, que comprende hidrogenar un diol de fórmula III para producir un compuesto de fórmula II, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son como se ha definido anteriormente.

5. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende convertir un compuesto de fórmula V en un compuesto de fórmula IV



(IV)

por la reacción del compuesto V con $\text{CH}_2(\text{COOR}_4)_2$, donde R_4 es seleccionado de C_{1-6} alquilo, opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, amino y/o C_{1-6} alquilo.

6. Un método de acuerdo a la reivindicación 5, realizado en un disolvente polar en presencia de una base.

7. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende reducir un compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula III.

8. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende reaccionar un compuesto de fórmula II con $(R_5)_2\text{O}$ para formar un compuesto de fórmula I.

9. Un método de acuerdo a la reivindicación 8, realizado en un disolvente orgánico inerte.

10. Un método de acuerdo a la reivindicación 9, realizado en presencia de un amino.

5 11. Un método de acuerdo a la reivindicación 10, donde el amino es un amino terciario.

12. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la preparación de famciclovir, donde R_1 es amino, R_2 es cloro, R_3 es etilo y R_5 es acetilo.

10

15

20

25

30

35