

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 480**

51 Int. Cl.:

C07D 475/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2005** **E 05822795 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013** **EP 1831223**

54 Título: **Método para producir L-biopterina**

30 Prioridad:

27.12.2004 JP 2004375618

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.07.2013

73 Titular/es:

SHIRATORI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(50.0%)

6-11-24, Tsudanuma Narashino-shi
Chiba 275-0016, JP y

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

TAZAWA, SHINNOSUKE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 413 480 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

Método para producir L-biopterina

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un método para producir L-biopterina a escala industrial.

Antecedentes de la invención

10 La L-biopterina es conocida en la técnica como materia prima para la preparación de clorhidrato de sapropterina (sal clorhidrato de L-tetrahidrobiopterina). El clorhidrato de sapropterina es un fármaco utilizado para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia atípica. Aunque el clorhidrato de sapropterina es típicamente preparado reduciendo la L-biopterina, existe una creciente necesidad de desarrollar un método mejorado para la preparación de este material de partida, a saber, la L-biopterina, de un modo adaptado a su producción a gran escala.

15 Hasta ahora, se conoce la preparación de L-biopterina usando 1',1'-dietilsulfonil-L-ramnosa (óxido de REM) como su material de partida y pasando por un compuesto de fenilhidrazona como su producto intermediario. (Véase la literatura no de patente 1).

20 Los métodos conocidos en la técnica anterior para sintetizar este compuesto de fenilhidrazona como intermediario sintético de la L-biopterina incluyen la obtención del compuesto de fenilhidrazona a partir de L-ramnosa como material de partida a través de L-ramnosa dietil mercaptal (REM) y luego de 5-desoxi-L-arabinosa (5-DA) como productos intermediarios (véase la literatura de patente 1 y la literatura no de patente 2), la obtención del compuesto de fenilhidrazona a partir de L-arabinosa a través de 5-DA (véase la literatura de patente 2), la obtención del compuesto de fenilhidrazona a partir de ácido tartárico (véanse las literaturas no de patente 3 y 4) y la obtención del compuesto de fenilhidrazona a partir de R-ribosa (véase la literatura de patente 3).

30 Sin embargo, el método de la técnica anterior de preparación del compuesto de fenilhidrazona ribosa a partir de ácido tartárico o R-ribosa no es adecuado para producción a escala industrial, ya que dicho método implica un proceso más largo y un menor rendimiento y está implicada una etapa a baja temperatura o etapa de refinado en gel de sílice en el proceso. Mientras tanto, el otro método antes descrito para preparar el compuesto de fenilhidrazona a partir de L-ramnosa directamente o a partir de L-ramnosa a través de 5-DA requiere tales procedimientos que son inconvenientes desde un punto de vista de producción a escala industrial, incluyendo la concentración de agua y el refinado de resina por desalación para el aislamiento de 5-DA y la concentración de la solución de reacción utilizando un equipo de RO (ósmosis invertida) o similar.

35 El compuesto de fenilhidrazona resultante reacciona con un agente acetilante en piridina para obtener un compuesto triacetilado, que se condensa y cicla después con 6-hidroxi-2,4,5-triaminopirimidina (TAU) en coexistencia con acetato de sodio, para obtener un derivado de biopterina. Después de oxidarlo con yodo u otro agente oxidante, se somete el derivado de biopterina a desacetilación (hidrólisis) para producir L-biopterina.

40 Sin embargo, el procedimiento de acetilación utilizado en la técnica anterior antes descrito requiere el uso de una cantidad excesiva de piridina, con un enorme aumento en la cantidad de la solución de reacción utilizada en los procesos posteriores, lo que da lugar a una menor productividad. Además, la ciclación antes descrita aportada substancialmente como continuación de su proceso precedente implica inevitablemente el uso de una cantidad enorme de solución de reacción, mientras que la disminución de su solvente de reacción causa una notable reducción en el rendimiento debido a la solubilidad de la TAU. Además, el método de la técnica anterior que se acaba de describir no es adecuado para una producción industrial a gran escala de L-biopterina, ya que el yodo usado como agente oxidante en su proceso de oxidación no sólo es costoso, sino que también tiene una sublimabilidad y una toxicidad que posiblemente dan lugar a problemas con respecto a la salud en el trabajo y al tratamiento de las aguas residuales.

45 [Literatura de patente 1] Solicitud de patente japonesa no examinada publicada JP A S59-186986

50 [Literatura de patente 2] Solicitud de patente europea no examinada publicada EP 0.165.595

[Literatura de patente 3] Solicitud de patente europea no examinada publicada EP 0.385.336

[Literatura no de patente 1] Helv. Chim. Acta 68(6) 1639-43 (1985)

[Literatura no de patente 2] J. Org. Chem. 1996, 61, 8698-8700

60 [Literatura no de patente 3] J. Org. Chem. 1997, 62, 4007-4014

Descripción de la invención

Problemas que la invención ha de resolver

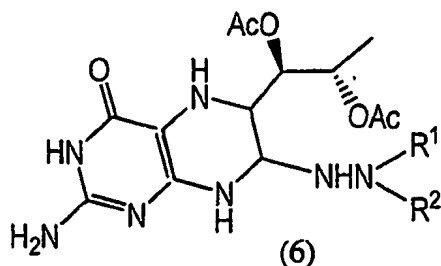
5 Es un objeto de la presente invención proporcionar un método para producir L-biopterina de un modo adaptado a su producción industrial a gran escala utilizando un reactivo que es barato y fácil de manejar, que no requiere el uso de ningún equipo o planta particular. Además, la presente invención proporciona dicho método para producir L-biopterina adaptado a su producción industrial a gran escala que permite reducir la solución de reacción para aumentar la productividad.

10

Medios para resolver los problemas

15 Como resultado de una serie de investigaciones realizadas en un esfuerzo por disponer de un método para producir L-biopterina en un buen rendimiento de volumen, los inventores han visto que convirtiendo 5-DA en un compuesto de hidrazona en un solvente acuoso y distribuyéndolo en un solvente orgánico que se separa del agua, el método puede obviar el aislamiento de 5-DA y se puede así prescindir de cualquier procedimiento industrialmente inconveniente, tal como un procedimiento de concentración del agua. Además, los inventores han visto que la reacción de un agente acetilante con el compuesto de hidrazona disuelto en este solvente orgánico permite acetilarlo sólo con una cantidad catalítica de una dialquilaminopiridina. Más aún, se ha visto que, en el proceso de ciclación, se puede mejorar el rendimiento y se puede reducir el volumen del solvente reactivo usado sometiendo el compuesto de hidrazona a condensación con TAU bajo la influencia catalítica de un ácido de Lewis. Además, se ha visto que el proceso de oxidación puede emplear peróxido de hidrógeno barato para efectuar su reacción oxidativa, y se ha conseguido la presente invención en base a estos hallazgos por parte de los inventores.

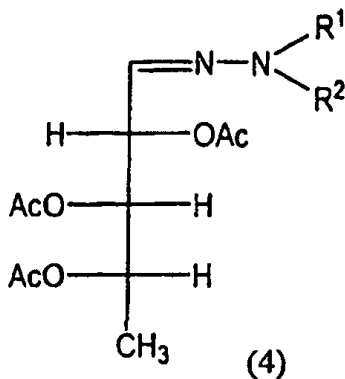
25 Específicamente, la presente invención proporciona un método para producir un derivado de biopterina representado por la fórmula (6):



30 donde R¹ y R², que son iguales o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo, consistente en:

hacer reaccionar un compuesto perteneciente a las triacetoxi-5-desoxi-L-arabinosa hidrazonas representado por la fórmula (4):

35



40 donde R¹ y R² son como se ha definido anteriormente, con 6-hidroxi-2,4,5-triaminopirimidina (5) bajo la influencia catalítica de un ácido de Lewis en un solvente acuoso.

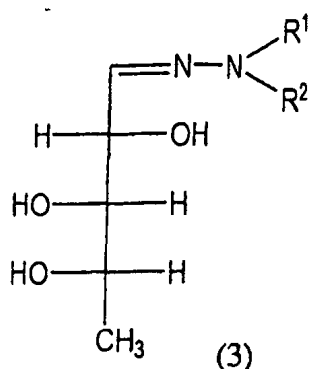
40

Además, la presente invención proporciona un método para producir 1',2'-O-diacetil-L-biopterina, consistente en oxidar el derivado de biopterina representado por la anterior fórmula (6) obtenido mediante el método que se acaba de describir anteriormente.

5 Además, la presente invención proporciona un método para producir L-biopterina, consistente en hidrolizar la 1',2'-O-diacetil-L-biopterina obtenida por el método antes descrito.

En la presente invención, el compuesto representado por la anterior fórmula (4) puede ser obtenido por reacción de un compuesto representado por la fórmula (3):

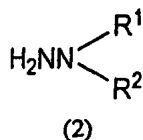
10



donde R¹ y R² son como se ha definido anteriormente, con un agente acetilante en presencia de una cantidad catalítica de una dialquilaminopiridina.

15

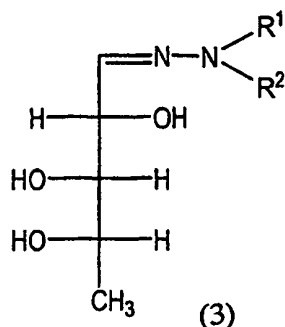
En el método para producir el compuesto representado por la anterior fórmula (4), el compuesto representado por la anterior fórmula (3) puede ser obtenido por reacción de 5-desoxi-L-arabinosa con un compuesto de hidrazina representado por la fórmula (2)



20

donde R¹ y R² son como se ha definido anteriormente, en condiciones ácidas en agua o en un solvente bifásico acuoso-orgánico.

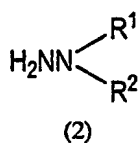
25 Más aún, se describe un método para producir una 5-desoxi-L-arabinosa hidrazona representada por la fórmula (3):



30

donde R¹ y R², que son iguales o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo, consistente en:

hacer reaccionar 5-desoxi-L-arabinosa con un compuesto de hidrazina representado por la fórmula (2):



donde R¹ y R² son como se ha definido anteriormente, en condiciones ácidas en un solvente bifásico acuoso-orgánico.

5

Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, se puede producir L-biopterina a gran escala industrial utilizando un reactivo que es barato y fácil de manejar, sin necesidad de usar ningún equipo o planta particular. Además, su productividad puede mejorar significativamente debido a la menor cantidad de solución de reacción en el proceso.

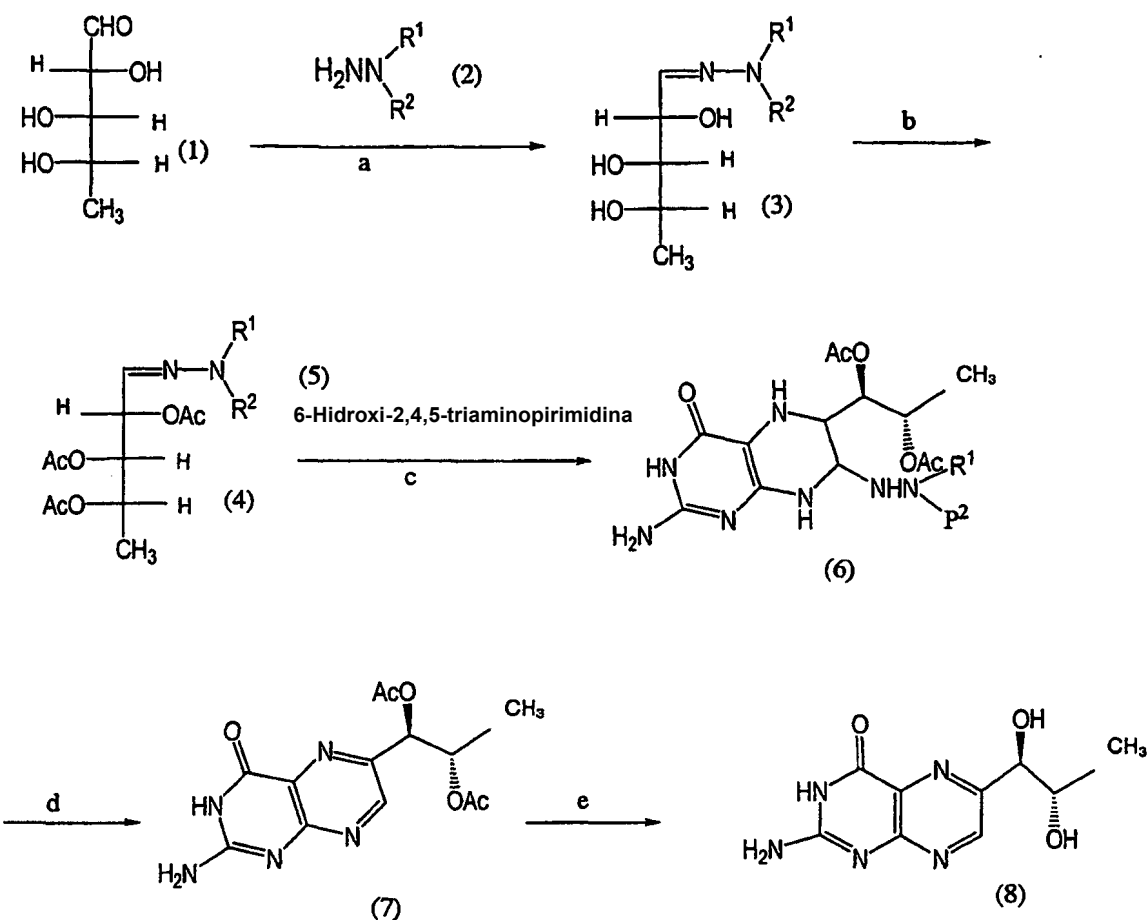
10

Mejor modo de realización de la invención

Se lleva a cabo el método de preparación de L-biopterina según la presente invención en una serie de etapas de proceso que se muestran más adelante. A continuación, se describirán con detalle estas etapas del presente método.

15

Fórmula química 7



20 donde R¹ y R², que son iguales o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo.

En la serie de etapas de proceso mostradas anteriormente, se puede obtener 5-desoxi-L-arabinosa (1) por oxidación

de L-ramnosa dietil mercaptal (REM) para producir 1',1'-dietilsulfonil-L-ramnosa y sometiendo la 1',1'-dietilsulfonil-L-ramnosa resultante a hidrólisis, por ejemplo, según el método de Max Viscontini *et al.*, descrito en la literatura no de patente 1 a la que se ha hecho aquí referencia previamente. Preferiblemente, se alimenta con la 5-desoxi-L-arabinosa (1) así obtenida la etapa (a) sin aislarla de la solución de reacción.

En la etapa (a), se somete la 5-desoxi-L-arabinosa (1) a reacción con un compuesto de hidrazina (2) para producir un compuesto de hidrazona (3). Esta etapa (a) puede obviar el aislamiento de 5-desoxi-L-arabinosa (1) realizando una hidrazonación en condiciones ácidas en agua y separando el compuesto de hidrazona que se deposita por filtración. Además, adoptando un solvente bifásico acuoso-orgánico como solvente de reacción para distribuir el compuesto de hidrazona (3) producido en su solvente orgánico, se puede realizar el procedimiento de forma continua.

Los grupos alquilo representados por R^1 y R^2 en la anterior fórmula (2) incluyen grupos alquilo inferiores lineales o ramificados de 1 a 7 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, un grupo metilo y un grupo etilo, de los cuales se prefiere el grupo metilo.

Los grupos arilo representados por R^1 y R^2 incluyen aquellos grupos arilo que tienen de 6 a 14 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, un grupo fenilo y un grupo naftilo, entre los cuales se prefiere el grupo fenilo. Se prefieren en particular un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo para los grupos representados por R^1 y R^2 . Los compuestos de hidrazina preferiblemente utilizados para esta etapa del proceso incluyen, por ejemplo, hidrazina, 1,1-dimetildiazina y fenilhidrazina, entre los cuales se prefiere en particular la fenilhidrazina.

Como solvente usado para esta etapa, se prefiere el agua o un solvente bifásico acuoso-orgánico, y se prefiere en particular este último solvente. Los solventes orgánicos utilizables con este fin incluyen: acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo y acetatos de alquilo similares; cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano y haluros de alquilo inferior similares; benceno, tolueno e hidrocarburos aromáticos similares; y éter dietílico, t-butil metil éter, éter isopropílico y éteres similares, entre los cuales se prefiere, en particular, el acetato de etilo. La razón de mezcla (en masa) del agua y el solvente orgánico varía preferiblemente de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:50 y en particular preferiblemente de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:1.

La reacción de esta etapa es llevada a cabo en condiciones ácidas, preferiblemente de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 6,5. Los ácidos añadidos al solvente de reacción en esta etapa incluyen ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, y ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico.

Se prefiere llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a 50°C durante aproximadamente 1 a 3 horas. Al completarse la reacción, se extrae la fase acuosa de la solución de reacción con un solvente orgánico para obtener una solución que contiene un compuesto de hidrazona, y se alimenta entonces con esta última solución la etapa siguiente del proceso.

La etapa (b) del proceso mostrada anteriormente acetila el compuesto de hidrazona (3) alimentado desde la etapa precedente y produce un compuesto de triacetoxi-5-desoxi-L-arabinosa hidrazona representado por la anterior fórmula (4). Se puede realizar la acetilación por reacción de un agente acetilante en la solución que contiene el compuesto de hidrazona obtenida en la anterior etapa (a), donde se puede llevar a cabo la acetilación por reacción de la misma con un agente acetilante en presencia de una cantidad catalítica de una dialquilaminopiridina.

Los agentes acetilantes preferiblemente utilizados para la reacción en esta etapa incluyen anhídrido acético y haluro de acetilo, de los cuales se prefiere en particular el anhídrido acético.

Las dialquilaminopiridinas usadas como catalizador en esta etapa incluyen dialquilaminopiridinas C_1 - C_5 , tales como, por ejemplo, dimetilaminopiridina (DMAP), y se utiliza más preferiblemente esta DMAP.

Se prefiere llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a 50°C durante aproximadamente 1 a 24 horas. Tras completarse la reacción, se alimenta con una solución que contiene el compuesto triacetilado (4) aquí obtenido la siguiente etapa del proceso.

Dado que esta etapa es llevada a cabo sin concentrar la solución que contiene hidrazona obtenida en la etapa (a), se puede evitar que el solvente de la reacción aumente en volumen.

Se lleva a cabo la etapa (c) para la reacción del compuesto triacetilado (4) obtenido en la etapa precedente con la 6-hidroxi-2,4,5-triaminopirimidina (5), con objeto de obtener un derivado de biopterina representado por la anterior fórmula (6). La reacción tiene lugar en un solvente acuoso bajo la influencia catalítica de un ácido de Lewis.

Como solvente utilizado para esta etapa, se prefiere agua o un solvente mixto de agua-alcohol inferior, y se prefiere

en particular este último solvente. Como alcoholes inferiores preferibles, se incluyen, por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol, entre los cuales se prefiere en particular el metanol.

5 Los catalizadores ácido de Lewis preferiblemente utilizados para la reacción en esta etapa incluyen catalizadores ácidos de Lewis acuosos, tales como, por ejemplo, perclorato de litio, perclorato de sodio y percloratos de metales alcalinos similares; trifluorometanosulfonato de litio, trifluorometanosulfonato de sodio y sulfonatos de metales alcalinos similares; laurilsulfato de sodio y sulfatos de metales alcalinos similares; y yodato de litio, yodato de sodio y haluros de metales alcalinos similares. Entre éstos, se prefieren en particular el perclorato de litio y el trifluorometanosulfonato de litio.

10 Se prefiere llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C a 80°C durante aproximadamente 2 a 24 horas.

15 Esta etapa permite al proceso mantener el rendimiento en el derivado de biopterina (6) incluso con un menor volumen de solvente, de tal modo que puede ser reducido significativamente.

La etapa (d) del proceso oxida el derivado de biopterina (6) alimentado desde la etapa precedente y produce un compuesto representado por la anterior fórmula (7).

20 La reacción oxidativa es llevada a cabo preferiblemente añadiendo un agente oxidante, y, como agentes oxidantes preferiblemente usados para esta reacción, se incluyen, por ejemplo, oxígeno y peróxido de hidrógeno y perácidos inorgánicos similares, y ácido peracético y perácidos orgánicos similares, entre los cuales se prefiere en particular el peróxido de hidrógeno.

25 Se prefiere llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a 50°C durante aproximadamente 5 a 24 horas. Al completarse la reacción, se separan los cristales depositados por un medio de separación sólido-líquido convencional (tal como un filtro o una centrífuga) para obtener un compuesto representado por la fórmula (7) mostrada anteriormente.

30 Además, esta etapa del proceso provoca la escisión de la hidrazina añadida en la etapa (a) previa.

La etapa (e) del proceso hidroliza el compuesto (7) obtenido en la etapa anterior para producir L-biopterina representada por la fórmula (8) mostrada anteriormente.

35 Preferiblemente, la hidrólisis es llevada a cabo en presencia de ácido clorhídrico.

40 También se prefiere llevar a cabo la reacción de esta etapa a una temperatura de aproximadamente 40°C a 60°C durante aproximadamente 1 a 2 horas. Al completarse la reacción, se separan los cristales depositados tras la neutralización por un medio de separación sólido-líquido convencional y se secan, para obtener L-biopterina representada por la anterior fórmula (8).

En cada etapa de proceso de los procesos (a) a (c) antes mencionados, se puede usar la solución resultante que contiene el producto para la siguiente etapa sin ninguna etapa de purificación.

45 Según la presente invención, como todas las etapas de proceso antes mencionadas pueden ser realizadas en su totalidad en un solo equipo, es posible la producción industrial a gran escala de L-biopterina con mayor productividad.

50 Si se prepara L-biopterina como se ha descrito anteriormente en base al método de la presente invención, un equipo de reacción que tenga una capacidad de 1.000 l puede producir 14 kg o más de L-biopterina, en comparación con el rendimiento de 3 kg que se puede conseguir usando el mismo equipo mediante el método de la técnica anterior (véase la literatura no de patente 1: Helv. Chim. Acta 68(6) 1639-43 (1985)).

55 Ejemplos preferidos

Se describirá a continuación la presente invención con mayor detalle haciendo referencia a sus ejemplos preferidos; habría que observar que los diversos ejemplos aquí descritos son meramente facilitados con fines ilustrativos y no constituyen limitación alguna de la presente invención.

Ejemplo 1

(1) 1',1'-Dietilsulfonil-L-ramnosa

5 Se disolvieron 1,2 g de ácido clorhídrico concentrado en 580 g de ácido acético y se suspendieron luego 100 g (0,370 mol) de L-ramnosa dietil mercaptal en la solución resultante. Se añadieron entonces por goteo 200 g (2,06 mol) de una solución al 35% de peróxido de hidrógeno a la suspensión a lo largo de 30 minutos, seguido de agitación a una temperatura ambiente de 15°C a lo largo de 3 noches. Se añadió una solución acuosa de 4,0 g de acetato de sodio en 50 ml de agua. Después de añadir hidrosulfito de sodio para desactivar el exceso de peróxido de hidrógeno, se sometió la mezcla a concentración a vacío a una temperatura ambiente de 40°C, para obtener 1',1'-dietilsulfonil-L-ramnosa como producto bruto.

(2) 5-Desoxi-L-arabinosa

15 Se disolvió la 1',1'-dietilsulfonil-L-ramnosa obtenida en la etapa precedente en 500 ml de agua a una temperatura ambiente de 40°C. Después de enfriar, se alcalinizó la solución resultante con agua amoniacal al 28%. Se sometió la solución alcalinizada a agitación durante la noche a una temperatura ambiente de 20°C. Se separaron entonces los cristales depositados por filtración y se aclararon con agua. A continuación, usando acetato de etilo, se separó la capa acuosa y se lavó dos veces, para obtener una solución acuosa de 5-desoxi-L-arabinosa.

(3) 5-Desoxi-L-arabinosa fenilhidrazona

25 Se acidificó la solución acuosa de 5-desoxi-L-arabinosa obtenida en la etapa precedente con ácido acético y se mezcló con 500 ml de acetato de etilo añadido a la misma. Se añadieron entonces 52,0 g (0,480 mol) de fenilhidrazina por goteo a la solución a una temperatura ambiente de 10°C, seguido de agitación durante 2 horas a la misma temperatura ambiente. Después de neutralizar con una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio, se separó la solución en una capa acuosa y una capa orgánica, de las cuales se extrajo la capa acuosa con 250 ml de acetato de etilo. Se secó la capa orgánica combinada con el extracto sobre sulfato de sodio anhidro, para obtener una solución en acetato de etilo de 5-desoxi-L-arabinosa fenilhidrazona.

Ejemplo 2

Triacetoxi-5-desoxi-L-arabinosa fenilhidrazona

35 A la solución en acetato de etilo de 5-desoxi-L-arabinosa fenilhidrazona obtenida en la etapa (3) del ejemplo anterior, se le añadieron 9,0 g (0,074 mol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y se disolvieron en ella. Se añadieron entonces 120,82 g (1,183 mol) de anhídrido acético por goteo a la solución a una temperatura ambiente de 10°C. Después de agitar durante la noche a la misma temperatura ambiente, se añadieron 250 ml de agua a la solución, que se agitó entonces durante 30 minutos. Después de dejar que la solución reposara, se separó en una capa acuosa y una capa orgánica y se añadió una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio a la capa orgánica hasta su neutralización. Luego, tras dejar que la solución reposara, se separó su capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Cuando se sometió la solución en acetato de etilo así tratada a concentración a vacío, se obtuvo una solución en acetato de etilo de triacetoxi-5-desoxi-L-arabinosa fenilhidrazona.

Ejemplo 3

Derivado de tetrahidropterina

50 Se añadieron a la solución en acetato de etilo de triacetoxi-5-desoxi-L-arabinosa fenilhidrazona obtenida en el ejemplo anterior 500 ml de metanol, 41,74 g (0,296 mol) de 6-hidroxi-2,4,5-triaminopirimidina y 300 ml de agua en el citado orden. Se añadieron además 23,73 g (0,140 mol) de perclorato de litio trihidrato disueltos en 200 ml de agua y se agitó la solución resultante a 50°C durante 6 horas, para obtener una solución acuosa de un derivado de tetrahidropterina.

Ejemplo 4

1',2'-O-Diacetil-L-biopterina

60 Se añadió una solución al 35% de peróxido de hidrógeno (1,405 mol) por goteo a la solución acuosa del derivado de tetrahidropterina obtenida en el ejemplo anterior y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 8 horas. Se separaron los cristales depositados por filtración y se aclararon con agua y metanol, para obtener 1',2'-O-diacetil-L-biopterina.

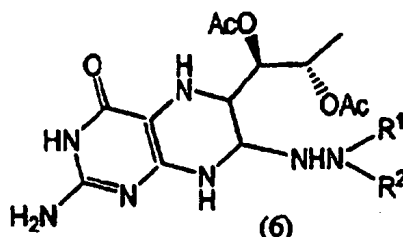
Ejemplo 5

L-biopterina

- 5 Se suspendió la 1',2'-O-diacetil-L-biopterina obtenida en el ejemplo anterior en 3 mol/l de ácido clorhídrico y se agitó la suspensión resultante a 50°C durante 2 horas. Después de decolorar con carbón activado, se neutralizó la solución de reacción con agua amoniacal al 28%. A continuación, se separaron los cristales depositados por filtración y se secaron, para obtener 23,13 g de L-biopterina.

REIVINDICACIONES

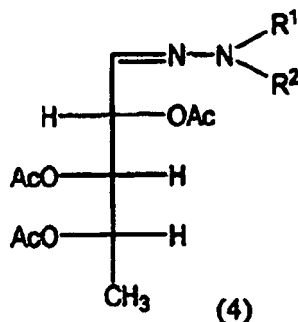
1. Un método para producir un derivado de biopterina representado por la fórmula (6):



5

donde R^1 y R^2 , que son iguales o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo, consistente en:

10 hacer reaccionar un compuesto perteneciente a las triacetoxi-5-desoxi-L-arabinosa fenilhidrazonas representado por la fórmula (4):



15 donde R^1 y R^2 son como se ha definido anteriormente, con 6-hidroxi-2,4,5-triaminopirimidina (5) bajo la influencia catalítica de un ácido de Lewis en un solvente acuoso.

2. Un método según la reivindicación 1, donde dicho solvente acuoso es agua o un solvente mixto de agua-alcohol inferior.

20

3. Un método según la reivindicación 1 ó 2, donde dicho ácido de Lewis es un catalizador ácido de Lewis acuoso.

4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho catalizador ácido de Lewis acuoso es seleccionado entre el grupo consistente en percloratos de metales alcalinos, sulfonatos de metales alcalinos, sulfatos de metales alcalinos y haluros de metales alcalinos.

25

5. Un método de producción de 1',2'-O-diacetil-L-biopterina, consistente en oxidar el derivado de biopterina representado por la anterior fórmula (6) obtenido por un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

30 6. Un método según la reivindicación 5, donde dicha etapa de oxidación es llevada a cabo usando peróxido de hidrógeno.

7. Un método para producir L-biopterina, consistente en hidrolizar la 1',2'-O-diacetil-L-biopterina obtenida por un método según la reivindicación 5 ó 6.

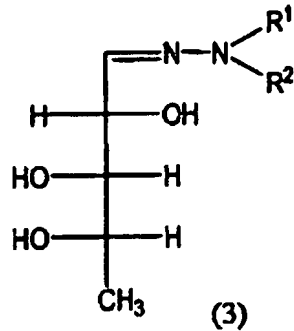
35

8. Un método según la reivindicación 7, donde dicha etapa de hidrólisis es llevada a cabo en presencia de ácido clorhídrico.

9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicho compuesto representado por la anterior fórmula (4) puede ser obtenido por:

40

reacción de un compuesto representado por la fórmula (3):

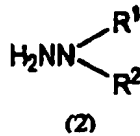


5 donde R¹ y R², que son iguales o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo, con un agente acetilante en presencia de una cantidad catalítica de dialquilaminopiridina.

10. Un método según la reivindicación 9, donde dicho agente acetilante es seleccionado entre el grupo consistente en anhídrido acético y haluros de acetilo.

10 11. Un método según la reivindicación 9 ó 10, donde dicho compuesto representado por la anterior fórmula (3) puede ser obtenido por:

reacción de 5-desoxi-L-arabinosa con un compuesto de hidrazina representado por la fórmula (2):



15 donde R¹ y R², que son iguales o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo, en condiciones ácidas en un solvente bifásico acuoso-orgánico.

20 12. Un método según la reivindicación 11, donde dicho solvente orgánico es seleccionado entre el grupo consistente en acetatos de alquilo, haluros de alquilo inferior, hidrocarburos aromáticos y éteres.