

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 636**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 207/34 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2000 E 09150953 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2077268**

54 Título: **Proceso para preparar inhibidores del metabolismo de nucleósidos**

30 Prioridad:

08.04.1999 NZ 33509099

08.06.1999 NZ 33616899

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2017

73 Titular/es:

VICTORIA LINK LIMITED (50.0%)
EA 120, Easterfield Building Kelburn Parade
Wellington 6140, NZ y
ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE, INC.
(50.0%)

72 Inventor/es:

FURNEAUX, RICHARD HUBERT;
TYLER, PETER CHARLES y
SCHRAMM, VERN L.

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 625 636 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

Proceso para preparar inhibidores del metabolismo de nucleósidos

SECTOR DE LA TÉCNICA

Esta invención se refiere a procesos para la preparación de ciertos análogos de nucleósidos, a nuevos compuestos intermedios útiles en estos procesos y a la preparación de compuestos intermedios útiles en estos procesos.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

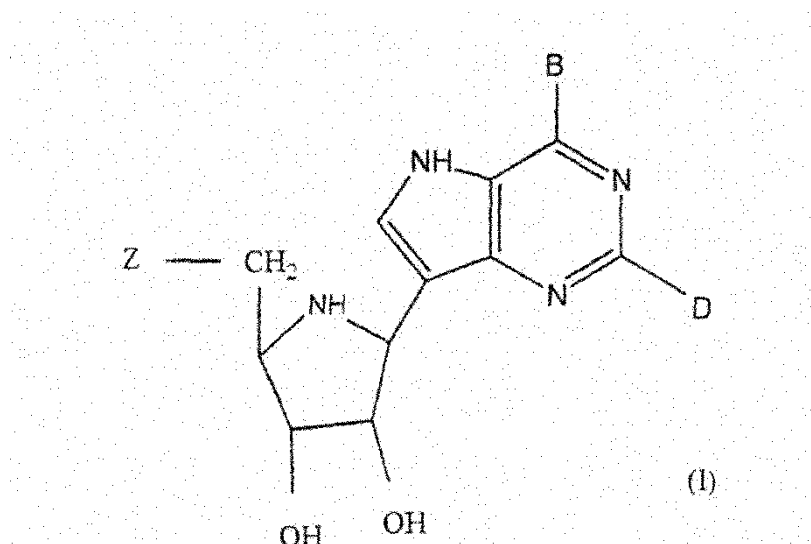
En *Biochemistry*, 1998, 37, 8615-8621 y en nuestra Solicitud de Patente Internacional en trámite junto con la presente Núm. PCT/US9/21717 (WO 99/19338) se describen compuestos que son inhibidores potentes de la purina nucleósido fosforilasa que sirven para suprimir la función de las células T y/o tratar y/o prevenir infecciones causadas por parásitos protozoarios.

Sigue existiendo la necesidad de métodos alternativos más sencillos para preparar estos compuestos.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso alternativo para preparar estos compuestos, que al menos proporcionará al público una opción útil.

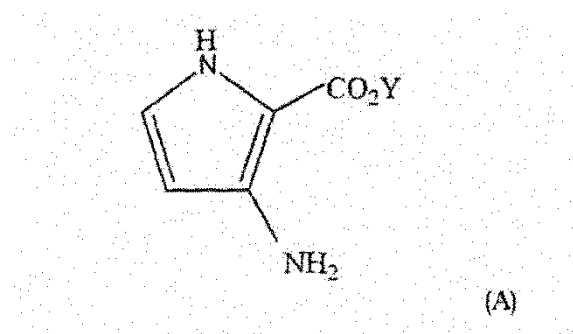
EXPLICACIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a productos intermedios útiles para la preparación de un compuesto de la fórmula



en la que B se elige entre OH, NH₂, NHR, H o halógeno; D se elige entre OH, NH₂, NHR, H, halógeno o SCH₃, R es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido y Z se selecciona entre OH, hidrógeno, halógeno, hidroxí, SQ u OQ; Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido; o su tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster o su profármaco.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:



en la que Y es un grupo de alquilo o arilalquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso de preparación del compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (A) definida anteriormente con un reactivo capaz de proporcionar un equivalente de formilo.

Preferiblemente, el reactivo utilizado es acetato de formamida.

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (A) es el compuesto 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol.

Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en etanol en reflujo.

En otro aspecto más, la invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto de la fórmula (A) definido anteriormente, que comprende los siguientes pasos:

- (a) hacer reaccionar isoxazol con iones de alcóxido en presencia de un alcohol;
- (b) desactivar la reacción con un ácido;
- (c) hacer reaccionar la mezcla de reacción resultante con un aminomalonato de dialquilo;
- (d) aislar una fase orgánica de la mezcla de reacción resultante y reducirla a un residuo; y

- (e) hacer reaccionar el residuo de la fase orgánica con una base en un disolvente prótico o aprótico para producir un compuesto de la fórmula (A).

Preferiblemente, el paso (e) comprende hacer reaccionar el residuo de la fase orgánica con iones de alcóxido en un sobrante de alcohol.

En una realización preferida, el compuesto de la fórmula A es 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol. En esta realización, el sobrante de alcohol usado en la etapa (e) es etanol y los iones de alcóxido son iones de etóxido.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso para preparar el compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona, que comprende los siguientes pasos:

- (a) preparar un compuesto de la fórmula (A) mediante un proceso como se ha definido anteriormente; y
- (b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (A) preparado así con un reactivo capaz de proporcionar un equivalente de formilo.

También se describe en la presente memoria el compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona cuando se prepara mediante un proceso como el definido anteriormente.

Aunque la presente invención es tan amplia como se ha definido anteriormente, no se limita a ello y también incluye realizaciones de las cuales la siguiente descripción proporciona unos ejemplos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se ha definido anteriormente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (A) definidos anteriormente en los que Y es un grupo alquilo o arilalquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Estos compuestos son novedosos y constituyen un aspecto de la invención.

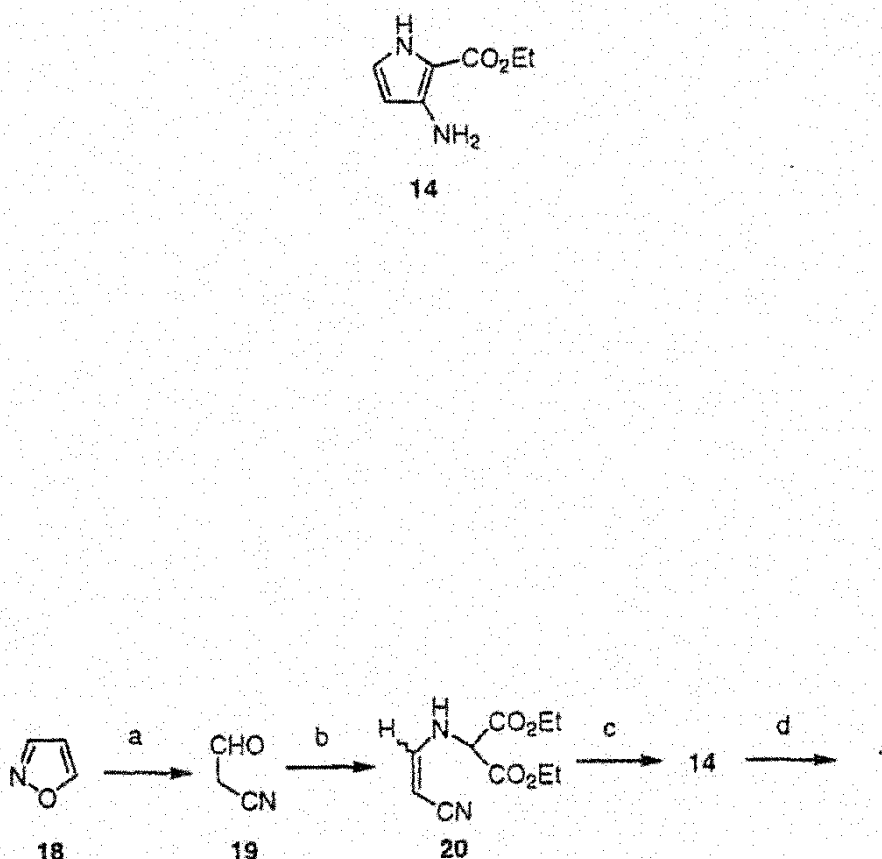
5 Ejemplos de sustituyentes adecuados para Y son F, Cl u OMe.

En términos generales, los compuestos de la fórmula (A) se pueden preparar haciendo reaccionar isoxazol **18** con iones de alcóxido en presencia de un alcohol, desactivando la reacción con un ácido, haciendo reaccionar la mezcla de reacción resultante con un aminomalonato de dialquilo; aislando una fase orgánica de la mezcla de reacción resultante y reduciéndola a un residuo, y haciendo reaccionar el residuo con una base en un disolvente prótico o aprótico para producir un compuesto de la fórmula (A). Por lo general, es preferible que este paso final incluya la reacción con iones alcóxido en sobrante de alcohol. Cuando deba prepararse el propio compuesto **14**, el sobrante de alcohol utilizado en este paso es etanol y los iones de alcóxido son iones de etóxido (como se muestra en el Esquema de reacción 2). Los compuestos de la fórmula (A) en los que Y es diferente a etilo pueden prepararse seleccionando un alcohol apropiado correspondiente al grupo Y deseado.

15 El compuesto **1** puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula (A) preparado así mediante la reacción con un reactivo capaz de proporcionar un equivalente de formilo. Convenientemente, este reactivo puede ser acetato de formamidina, aunque los expertos en la técnica deducirán otros reactivos adecuados.

En conclusión, hemos inventado una síntesis de los compuestos previamente desconocidos de la fórmula (A) a partir de los cuales se puede disponer fácilmente de la pirrolopirimidina **1**.

20 Esquema de reacción 2



Reactivos: a) NaOEt, EtOH, después desactivación con HOAc; b) **17**, NaOAc; c) NaOEt, EtOH; d) acetato de formamidina, EtOH en reflujo.

A continuación, la presente invención se describirá con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Los espectros de RMN se registraron en un instrumento AC-300 Bruker a 300 MHz o 75 MHz (^{13}C). Se realizaron determinaciones de masa precisas de alta resolución en un espectrómetro de masas VG70-250S bajo condiciones de ionización química usando isobutano o amoníaco como gas ionizante. Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio Reichert con estación de calor y no se corrigieron. Se utilizaron láminas de gel de sílice con soporte de aluminio (Merck o Riedel de Haen) para la cromatografía en capa fina. La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (230-400 mesh, Merck). Los disolventes de cromatografía se destilaron antes de su uso. Los disolventes anhidros se obtuvieron de Aldrich.

Ejemplo 1.3

3-Amino-2-etoxicarbonilpirrol (14)

Se añadió lentamente una solución de etóxido de sodio en etanol (2M, 152 mL, 305 mmol) a una solución agitada de isoxazol **18** (20 g, 290 mmol) en etanol (80 mL) en un baño de hielo con la temperatura de reacción $\leq 8^\circ\text{C}$. Después de 0,5 h adicional con agitación, se añadió ácido acético (5,5 mL, 100 mmol), hidrocloreto de dietilamnomalonato (40,9 g, 193 mmol) y acetato de sodio (16,4 g, 200 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días después de los cuales se eliminó al vacío la mayor parte del etanol. El residuo se dividió entre cloroformo y agua y la fase orgánica se secó y filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La evaporación proporcionó un jarabe que se disolvió en una solución de etóxido de sodio en etanol (0,5 M, 400 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió ácido acético (12 mL, 210 mmol) y el etanol se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con NaHCO_3 (aq., pH mantenido a ~ 7). La fase orgánica se secó y filtró a través de una almohadilla gruesa de gel de sílice para dar 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol (16,4 g, 106 mmol) bruto y espeso con espectro de RMN ^1H y ^{13}C limpio adecuado para uso sintético. Se trató una porción en éter con HCl en dioxano para precipitar la correspondiente sal de hidrocloreto. Tras su recristalización de acetato de etilo/etanol tenía un pf de $197\text{--}200^\circ\text{C}$; RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,02 (t, $J=3,0$ Hz, 1H), 6,34 (t, $J=2,5$ Hz, 1H), 4,26 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J=7$ Hz, 3H). RMN ^{13}C δ 159,7, 123,2, 121,6, 114,7, 106,1, 60,6, 14,6. Anal. Calcd para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5$: C, 44,10; H, 5,82; N, 14,70. Hallado: C, 44,02; H, 6,13; N, 14,55.

Ejemplo 2

3H,5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (1)

Se añadió acetato de formamidina (20 g, 0,19 moles) a una solución de 2-etoxicarbonil-3-aminopirrol (**14**) (15,3 g, 0,1 mol) bruta en etanol (150 mL) y la solución se calentó por reflujo durante 16 h y luego se enfrió. El sólido formado se filtró, se lavó con etanol y se secó para dar 3H,5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (1) (11,5 g, 85,2 mmol). Se recristalizó de agua y tenía un pf $> 300^\circ\text{C}$. El RMN ^1H (d_6 -DMSO) fue el indicado. RMN ^{13}C δ 154,0, 145,0, 141,8, 127,7, 118,2, 103,3.

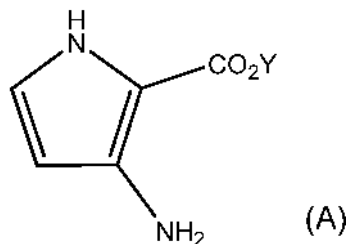
APLICACIÓN INDUSTRIAL

La presente invención proporciona nuevos productos intermedios y métodos para su preparación que sirven para preparar los inhibidores de purina nucleósido fosforilasa de la Fórmula (I). Se cree que la presente invención facilitará la síntesis de esos compuestos.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a realizaciones concretas, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse variaciones y modificaciones sin abandonar el ámbito de la invención, tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula:



en donde Y es un grupo alquilo o arilalquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

5 2. Compuesto según se define en la reivindicación 1 que es 3-amino-2-etoxycarbonilpirrol.

3. Proceso de preparación del compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (A) según se define en la reivindicación 1 con un reactivo capaz de proporcionar un equivalente de formilo.

10 4. Proceso según la reivindicación 3, en el que el reactivo capaz de proporcionar un equivalente de formilo es acetato de formamidina.

5. Proceso según la reivindicación 3 o 4, en el que el compuesto de la fórmula (A) es el compuesto 3-amino-2-etoxycarbonilpirrol.

6. Proceso de preparación de un compuesto de la fórmula (A) según se define en la reivindicación 1, que comprende los siguientes pasos:

15 (a) hacer reaccionar isoxazol con iones de alcóxido en presencia de un alcohol;

(b) desactivar la reacción con un ácido;

(c) hacer reaccionar la mezcla de reacción resultante con un aminomalonato de dialquilo;

(d) aislar una fase orgánica de la mezcla de reacción resultante y reducirla a un residuo; y

20 (e) hacer reaccionar el residuo de la fase orgánica con una base en un disolvente prótico o aprótico para producir un compuesto de la fórmula (A).

7. Proceso según la reivindicación 6, en el que el compuesto de la fórmula (A) es 3-amino-2-etoxycarbonilpirrol y el paso (e) comprende hacer reaccionar el residuo de la fase orgánica con iones de etóxido en sobran- te de etanol.

8. Proceso para preparar el compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona, que comprende los siguientes pasos:

25 (a) preparar un compuesto de la fórmula (A) mediante un proceso según se ha definido en la reivindicación 6 o 7; y

(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (A) preparado así con un reactivo capaz de proporcionar un equivalente de formilo.