

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 345**

51 Int. Cl.:

C07D 475/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2013 PCT/JP2013/062817**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13168693**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2013 E 13787263 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2848619**

54 Título: **Método para producir sepiapterina y tetrahidrolactoilpterina**

30 Prioridad:

07.05.2012 JP 2012105758
09.11.2012 JP 2012247255

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2018

73 Titular/es:

SHIRATORI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
6-11-24, Tsudanuma
Narashino-shi, Chiba 275-0016, JP

72 Inventor/es:

YOSHINO, HIROSHI;
KOMODA, TAICHI;
SHIRO, YUICHI;
MURATA, SHUNICHI;
MURATA, SHIZUAKI y
KURODA, YASUHIRO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 681 345 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 sepiapterina y tetrahidrolactoilpterina****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir sepiapterina y tetrahidrolactoilpterina, que son productos farmacéuticos útiles.

10 Técnica anterior

La tetrahidrobiopterina (BH4, sapropterina) controla la producción de monóxido nítrico mediante la mediación de una óxido nítrico sintasa endotelial (NOS). Por lo tanto, se piensa que BH4 es eficaz para tratar o aliviar diversas enfermedades y afecciones patológicas relacionadas con el monóxido nítrico generado por la mediación de NOS. Tales enfermedades y afecciones incluyen, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, espasmo después de hemorragia subaracnoidea, trastornos cerebrovasculares (p.ej., lesión por isquemia-reperfusión), miocarditis, vasoespasma coronario, hipertrofia cardíaca, arteriosclerosis, hipertensión, trombosis, infecciones, choque por endotoxinas, cirrosis hepática, estenosis pilórica hipertrófica, lesión de la mucosa gástrica, hipertensión pulmonar, disfunción renal, impotencia e hipoglucemia.

Además, BH4 juega un papel importante en una vía de biosíntesis que implica neurotransmisores intracerebrales tales como serotonina, dopamina, noradrenalina y adrenalina. Estudios previos sugieren que la aparición de deficiencia de BH4 en las células provoca disfunciones cerebrales. Dichas disfunciones cerebrales incluyen trastornos mentales centrales (p.ej., fenilcetonuria, depresión, hiperfagia, autismo, trastorno por déficit de atención y trastorno de la cognición) y trastornos del movimiento central (p.ej., miotonía, rigidez y temblor). Sin embargo, en el caso de la administración periférica, la BH4 es bloqueada por la barrera hematoencefálica y no puede alcanzar las células nerviosas cerebrales. En este caso, las afecciones anteriores no se mejoran.

Un estudio reciente ha revelado que, en comparación con BH4, la sepiapterina puede pasar más fácilmente a través de la barrera hematoencefálica para entrar fácilmente en el tejido. El estudio ha informado de que la sepiapterina administrada periféricamente pasa a través de la barrera hematoencefálica y se convierte en BH4 en el cerebro, elevando de ese modo el nivel de BH4 en el cerebro, y de que la sepiapterina sirve como un fármaco terapéutico y profiláctico útil para las disfunciones cerebrales (Documento relacionado con patentes 1).

Aunque BH4 tiene una amplia gama de actividades fisiológicas, la solubilidad de la misma es considerablemente alta. De ese modo, una cantidad considerable de BH4 administrada se descarga inmediatamente en la urea. Por lo tanto, se cree que la sepiapterina, que puede ser fácilmente absorbida por las células, tiene una mayor biodisponibilidad que la BH4. Además, la sepiapterina, que es un producto de origen natural, y sus análogos, lactoilpterina y tetrahidrolactoilpterina, tienen una alta seguridad y se prevé que muestren diversas bioactividades.

Se sabe que la sepiapterina se sintetiza a través de un método que implica la reacción de 7,8-dihidropterina con ácido α -ceto- β -hidroxibutírico en presencia de cloruro de zinc (Documento no relacionado con patentes 1), y un método que implica la oxidación con aire de BH4 durante 6 días (Documento no relacionado con patentes 2).

Se sabe que la lactoilpterina se sintetiza a través de la oxidación de sepiapterina (Documentos no relacionados con patentes 3 y 4).

Lista de referencias**50 Documentos relacionados con patentes**

Documento relacionado con patentes 1: WO2011/132435

Documentos no relacionados con patentes

Documento no relacionado con patentes 1: Nippon Kagaku Kaishi (Revista de la Sociedad Química de Japón), 206-208 (1972)

Documento no relacionado con patentes 2: Helvetica Chimica Acta, 61 (7), 2731 (1978))

Documento no relacionado con patentes 3: Zoological Magazine 86, 29 (1977))

Documento no relacionado con patentes 4: Biochemical Genetics 17, 351 (1979)

Compendio de la invención**Problemas a resolver por la invención**

Cuando se emplea el método descrito en el documento no relacionado con patentes 1, solamente se produce una cantidad vestigial de sepiapterina. Por lo tanto, el método no puede producir sepiapterina de manera regular. El método descrito en el Documento no relacionado con patentes 2 emplea BH4, que es una sustancia muy costosa. Por lo tanto, el método no puede producir sepiapterina de manera regular a escala industrial. En el método descrito en el documento 2 no relacionado con patentes, existen problemas debido a que se requiere un tiempo de reacción prolongado y grandes cantidades de subproductos que incluyen biopterina (formada por oxidación de BH4) y desoxisepiapterina (formada por la eliminación del grupo hidroxilo en posición β de la cadena lateral). Asimismo, los métodos de síntesis de lactoilpterina descritos en los Documentos no relacionados con patentes 3 y 4 emplean, como materia prima, sepiapterina, que no se encuentra fácilmente disponible en la industria, y alcanzan un bajo rendimiento. Por lo tanto, estos métodos no pueden producir sepiapterina de manera regular.

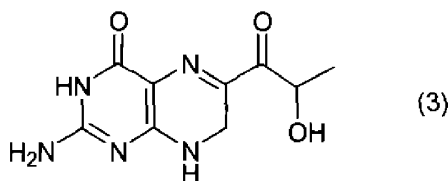
En vista de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo método para producir sepiapterina y tetrahidrolactoilpterina, que se ha identificado recientemente que son útiles como productos farmacéuticos útiles, siendo el método capaz de suministrar estos compuestos de manera regular.

Medios para resolver el problema

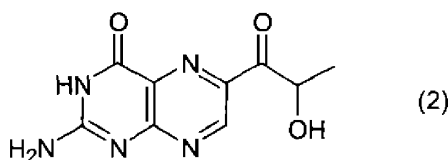
Los autores de la presente invención han estudiado un método para sintetizar sepiapterina o tetrahidrolactoilpterina mediante el uso de materias primas disponibles, y han encontrado que la sepiapterina y la tetrahidrolactoilpterina se pueden producir con un alto rendimiento mediante el uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) o (7) como un material de partida, dando como resultado el primer suministro uniforme de estos compuestos producidos como productos farmacéuticos. La presente invención se ha completado basándose en este hallazgo.

Por consiguiente, la presente invención se refiere al objeto de las reivindicaciones 1 a 8, en particular a los siguientes apartados [1] a [8].

[1] Un método para producir sepiapterina representada por la fórmula (3):



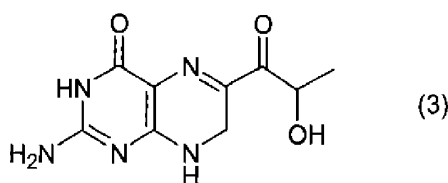
o una sal de la misma, que comprende someter la lactoilpterina representada por la fórmula (2):



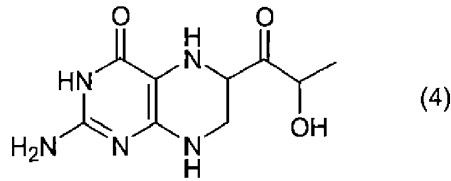
o una sal de la misma a reducción catalítica en condiciones alcalinas.

[2] El método descrito en el apartado [1], en donde la lactoilpterina se somete a reducción catalítica en condiciones alcalinas mediante el uso de Pd.

[3] Un método para producir sepiapterina representado por la fórmula (3):

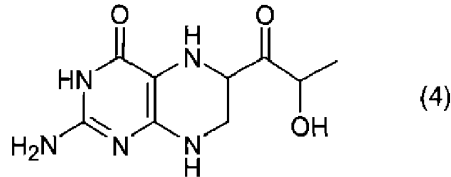


o una sal de la misma, que comprende someter la tetrahidrolactoilpterina representada por la fórmula (4):



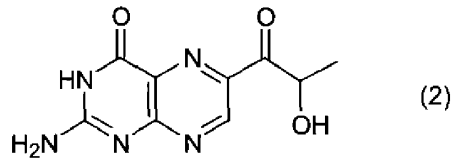
o una sal de la misma a oxidación mediante el uso de un perácido, peróxido de hidrógeno, oxígeno u oxidación con aire en condiciones neutras o alcalinas.

5 [4] Un método para producir tetrahidrolactoilpterina representada por la fórmula (4):



o una sal de la misma, que comprende someter la lactoilpterina representada por la fórmula (2):

10



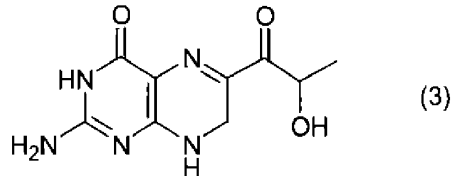
o una sal de la misma a reducción mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 , o a reducción catalítica en condiciones alcalinas.

15 [5] El método descrito en el apartado [4], en donde la reacción de reducción es una reducción mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 .

[6] El método descrito en el apartado [4], en donde la reacción de reducción es una reducción mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 en condiciones ácidas, o una reducción catalítica en condiciones alcalinas.

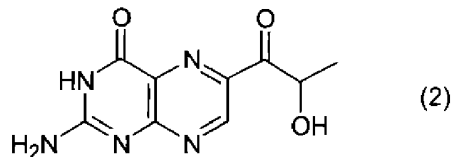
[7] Un método para producir sepiapterina representada por la fórmula (3):

20



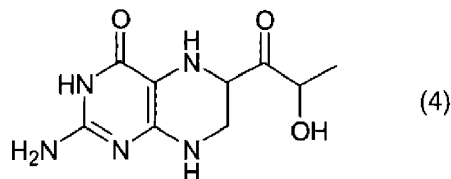
o una sal de la misma, que comprende someter la lactoilpterina representada por la fórmula (2):

25



o una sal de la misma, a reducción mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 , o reducción catalítica en condiciones alcalinas para formar tetrahidrolactoilpterina representada por la fórmula (4):

30



o una sal de la misma y, posteriormente, someter el compuesto (4) a oxidación mediante el uso de perácido, peróxido de hidrógeno, oxígeno u oxidación con aire en condiciones neutras o alcalinas.

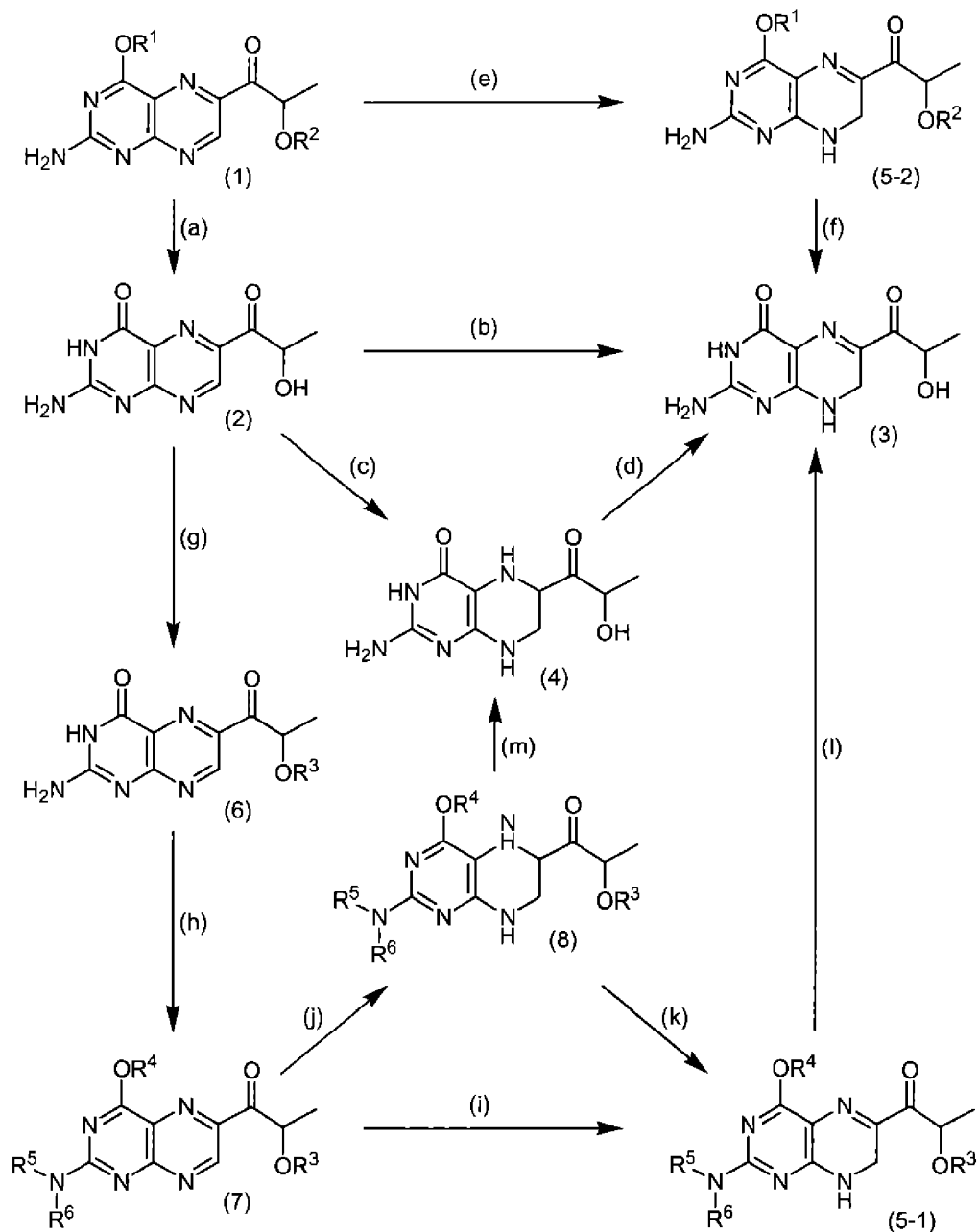
[8] El método descrito en el apartado [7], en donde la reacción de reducción es una reducción mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 en condiciones ácidas, o una reducción catalítica en condiciones alcalinas.

Efectos de la invención

5 De acuerdo con la presente invención, la sepiapterina y la tetrahidrolactoilpterina, que son productos farmacéuticos útiles, se pueden producir con un alto rendimiento a partir de materias primas fácilmente disponibles.

Modos de llevar a cabo la invención

10 El método de la presente invención se representa mediante el siguiente esquema de reacción:

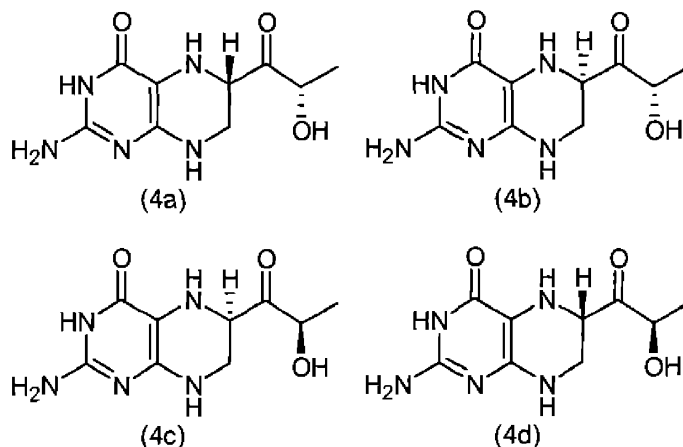


15 En el esquema de reacción, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el mismo significado definido anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula (5) abarca los compuestos representados por las fórmulas (5-1) y (5-2) mostradas en el esquema de reacción. Por lo tanto, R^a , R^b , R^c y R^d corresponden colectivamente a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 de la fórmula (5-1) y la fórmula (5-2).

El compuesto representado por la fórmula (7) se puede producir a partir del compuesto representado por la fórmula (1). Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (7) se puede producir directamente a partir del compuesto representado por la fórmula (2).

- 5 Los compuestos del esquema de reacción anterior incluyen una forma S, una forma R y una forma SR, en términos de configuración del grupo hidroxilo. Asimismo, la tetrahidrolactoilpterina representada por la fórmula (4) incluye los siguientes isómeros.



10

15

Cada uno de los grupos protectores representados por R^1 a R^6 se elimina preferiblemente mediante hidrólisis, solvólisis, desprotección con un anión fluoruro o similares.

Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen alcoxilquilo, alquilo, acilo, sililo, alcoxicarbonilo y tritilo.

20

25

Los ejemplos del grupo alcoxilquilo incluyen grupos alcoxi(C_{1-6})alquilo C_{1-6} . De estos, se prefieren los grupos metoximetilo, etoximetilo, metoxietoximetilo, 2-tetrahidropirano y similares. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos C_3-C_8 . De estos, se prefieren los grupos ciclopentilo, ciclohexilo, isopropilo, terc-butilo y similares. Los ejemplos del grupo acilo incluyen formilo, grupos alquil(C_1-C_{12})carbonilo lineales, ramificados o cíclicos y grupos aril(C_6-C_{14})carbonilo. De estos, se prefieren los grupos acetilo, benzoilo y similares. Los ejemplos del grupo sililo incluyen grupos trialquil(C_1-C_6)sililo, grupos alquildifenilsililo y grupos trifenilsililo. De estos, se prefieren los grupos trimetilsililo, trietilsililo, trisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, difenilmethylsililo, terc-butildifenilsililo, trifenilmethyl y similares. Los ejemplos del grupo alcoxicarbonilo incluyen grupos alcoxi(C_1-C_{14})carbonilo. De estos, se prefieren metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo.

30

Los grupos protectores de R^1 a R^6 pueden ser idénticos o diferentes entre sí.

35

40

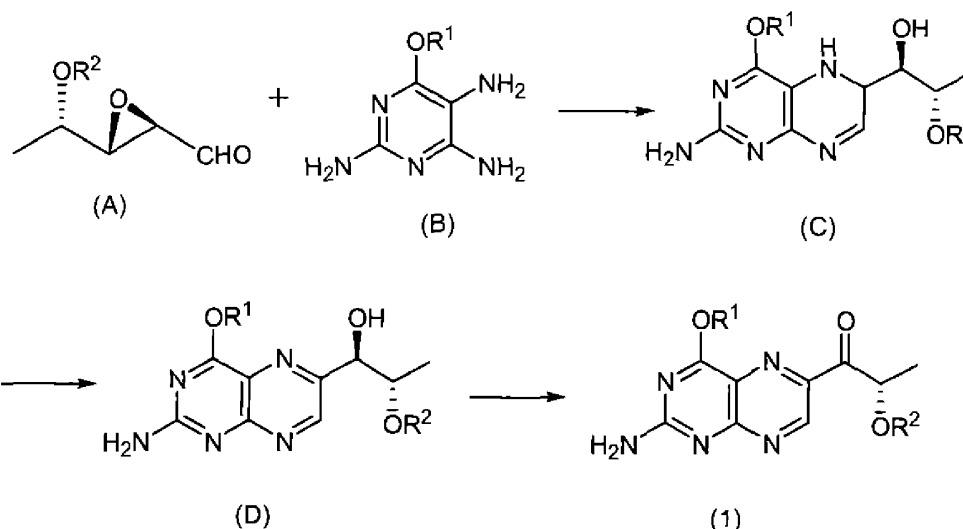
45

Entre estos grupos protectores, los ejemplos de R^1 y R^4 incluyen un grupo alcoxilquilo, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo sililo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo tritilo. Desde el punto de vista de la supresión de los subproductos, se prefieren un grupo alcoxilquilo, un grupo alquilo ramificado o cíclico, un grupo acilo, un grupo sililo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo tritilo, que sirven como grupos protectores que se eliminan en condiciones neutras o débilmente alcalinas a condiciones ácidas. Son más preferidos un grupo alcoxilquilo, un grupo alquilo ramificado o cíclico, un grupo sililo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo tritilo, que sirven como grupos protectores que se eliminan en condiciones ácidas. Los ejemplos de R^2 y R^3 incluyen un grupo alcoxilquilo, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo sililo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo tritilo. Desde el punto de vista de la supresión de los subproductos, se prefieren un grupo alcoxilquilo, un grupo alquilo ramificado o cíclico, un grupo acilo, un grupo sililo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo tritilo, que sirven como grupos protectores que se eliminan en condiciones neutras o débilmente alcalinas a condiciones ácidas. Son más preferidos un grupo alcoxilquilo, un grupo alquilo ramificado o cíclico, un grupo acilo, un grupo sililo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo tritilo, que sirven como grupos protectores que se eliminan en condiciones ácidas. Los ejemplos de R^5 y R^6 incluyen un grupo alcoxilquilo, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo tritilo. Desde el punto de vista de la supresión de los subproductos, se prefieren un grupo alcoxilquilo, un grupo alquilo ramificado o cíclico, un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo tritilo, que sirven como grupos protectores que se eliminan en condiciones neutras o débilmente alcalinas a condiciones ácidas. Son más preferidos un grupo alcoxilquilo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo tritilo, que sirven como grupos protectores que se eliminan en condiciones ácidas.

50

El compuesto representado por la fórmula (1), que sirve como materia prima, se puede producir a través de, por ejemplo, el método descrito en el documento JP-A-2011-11976 (la solicitud presentada anteriormente por los autores

de la presente invención) o en Heterocycles 71 (4), 911 (2007) como se representa por el siguiente esquema de reacción.



5

En el esquema de reacción, R¹ y R² tienen el mismo significado definido anteriormente.

Por consiguiente, el compuesto representado por la fórmula (1) se puede producir uniendo un compuesto epoxialdehído (A) a un compuesto representado por la fórmula (B) en un disolvente polar en presencia de un ácido que tiene un pKa de 4,5 o menor, para formar de ese modo un compuesto representado por la fórmula (C); oxidando el compuesto representado por la fórmula (C) mediante el uso de yodo y/o peróxido de hidrógeno, para formar de ese modo un compuesto representado por la fórmula (D); y oxidando el compuesto representado por la fórmula (D) con perrutenato de tetrapropilamonio y N-óxido de 4-metilmorfolina. El compuesto epoxialdehído ópticamente activo (A) se puede producir, por ejemplo, a través del método descrito en Tetrahedron Letters 7847 (2004). Cuando se utiliza un derivado de ácido R-láctico como materia prima, se puede producir un compuesto (A) que tiene una configuración diferente de la posición 4 (el grupo hidroxilo protegido). De este modo, de acuerdo con la presente invención, se pueden producir selectivamente sepiapterina y tetrahidrolactoilpterina, que tienen diferentes configuraciones.

Las etapas (a) a (m) en el esquema de reacción se describirán a continuación.

[Etapas (a) y (f)]

La etapa (a) o (f) es una etapa de desprotección del compuesto representado por la fórmula (1) o (5-2). La desprotección se puede realizar seleccionando un método apropiado dependiendo del tipo del grupo protector, por ejemplo, hidrólisis, solvólisis o desprotección mediante el uso de un anión fluoruro. Desde el punto de vista de la supresión de los subproductos, la hidrólisis y la solvólisis se realizan preferiblemente en condiciones débilmente alcalinas, neutras o ácidas, siendo más preferidas las condiciones ácidas. Más específicamente, la hidrólisis y la solvólisis se realizan preferiblemente en presencia de una base o un ácido que tiene un pKa de 12 o menor. Más preferiblemente, la hidrólisis y la solvólisis se realizan en presencia de un ácido que tiene un pKa de 7 o menor.

La hidrólisis o solvólisis se pueden realizar mediante un método convencional en un disolvente tal como agua, un alcohol inferior, dimetoxietano, dioxano, THF, DMSO, nitrometano, acetona, acetato de etilo, tolueno o ácido acético, o una mezcla de los mismos de 0°C a una temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 horas a 48 horas. Los ejemplos del alcohol inferior incluyen alcoholes C₁-C₄ tales como metanol, etanol e isopropanol. La cantidad de disolvente (p.ej., agua o un alcohol inferior) utilizada en la reacción puede ser una cantidad que permite que se disuelva una porción del compuesto materia prima. La cantidad es preferiblemente de 0,1 a 1.000 partes en masa, más preferiblemente de 0,1 a 50 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa del compuesto representado por la fórmula (1) o (5-2).

La desprotección con un anión fluoruro se puede realizar mediante un método convencional mediante el uso, por ejemplo, de un compuesto de ácido fluorhídrico tal como ácido fluorhídrico o complejo de ácido fluorhídrico - piridina, o una sal fluoruro de amonio tal como fluoruro de tetrabutilamonio. La reacción de desprotección se puede realizar en un disolvente tal como agua, un alcohol inferior, dimetoxietano, dioxano, THF, DMSO, nitrometano, acetona, acetato de etilo, tolueno o ácido acético, o una mezcla de los mismos de 0°C hasta una temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 horas a 48 horas.

Los ejemplos del aditivo utilizado en hidrólisis y solvólisis incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio, t-butóxido de potasio, fosfato de potasio y amoníaco acuoso; bases orgánicas tales como imidazol, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina, hidróxido de tetrametilamonio, anilina, N,N-dimetilanilina, dimetilaminopiridina y diazabicycloundeceno; ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido nitroso, ácido clórico, ácido perclórico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Desde el punto de vista de la supresión de los subproductos, se prefiere la adición de una base o un ácido que tenga un pKa de 12 o menor; tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio, fosfato de potasio, amoníaco acuoso, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina o N,N-dimetilanilina. Es más preferida la adición de un ácido que tiene un pKa de 7 o inferior. Estos ácidos y bases se pueden utilizar solos o combinando dos o más especies.

De estos, se prefiere un ácido inorgánico, siendo particularmente preferido el ácido clorhídrico. La cantidad del aditivo es preferiblemente de 0,1 a 100 partes en masa, más preferiblemente de 0,1 a 50 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa del compuesto representado por la fórmula (1) o (5-2).

En las etapas (a) y (f), cuando los grupos protectores R¹ y R² son diferentes entre sí, se pueden realizar diferentes tratamientos de desprotección adecuados para los grupos protectores respectivos. Los tratamientos de desprotección se pueden realizar de forma secuencial o simultánea.

[Etapas (b) y (e)]

La etapa (b) o (e) es una etapa de reducir el compuesto representado por la fórmula (2) para producir el compuesto representado por la fórmula (3), o para reducir el compuesto representado por la fórmula (1) para producir el compuesto representado por la fórmula (5-2). Mediante la reducción, se reduce selectivamente el doble enlace 7,8 del esqueleto de pterina.

La reducción se lleva a cabo mediante reducción catalítica (hidrogenación en presencia de un catalizador).

Los ejemplos del catalizador empleado en la reducción catalítica (hidrogenación en presencia de un catalizador) incluyen Pd, Ru, Rh, Pt, Ni y Cu. De estos, Pd y Pt son más preferidos. Semejante metal puede estar soportado sobre un portador tal como carbono. Alternativamente, también se pueden utilizar PdO, Pd(OH)₂ y un metal envenenado por un compuesto de nitrógeno (p.ej., etilendiamina), un compuesto de azufre (p.ej., Ph₂S) o similares.

La reducción catalítica (hidrogenación en presencia de un catalizador) se puede realizar en un disolvente tal como agua, un alcohol incluyendo metanol o etanol, dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, THF, DMSO, nitrometano, acetona, acetato de etilo, tolueno o ácido acético. En el caso del compuesto representado por la fórmula (1), se prefiere un alcohol, THF, acetato de etilo o tolueno, mientras que en el caso del compuesto representado por la fórmula (2), se prefiere agua, un alcohol o dimetilformamida. En una realización, el catalizador se utiliza en una cantidad de 0,01 a 5 partes en masa, preferiblemente de 0,1 a 2 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa del compuesto relevante. La presión de hidrógeno es de la presión normal a 10 MPa, preferiblemente de la presión normal a 0,5 MPa. La temperatura de reacción es de 0 a 80°C, preferiblemente de 20 a 50°C. El tiempo de reacción es de 1 a 72 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

La reducción catalítica (hidrogenación en presencia de un catalizador) se realiza en condiciones alcalinas, efectuada mediante la adición de una base, desde el punto de vista de la selectividad de la reacción y el rendimiento del producto objetivo. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio, t-butóxido de potasio, fosfato de potasio y amoníaco acuoso; y bases orgánicas tales como imidazol, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina, hidróxido de tetrametilamonio, anilina, N,N-dimetilanilina, dimetilaminopiridina y diazabicycloundeceno. Desde el punto de vista de la supresión de los subproductos, se prefiere la adición de una base inorgánica que tiene un pKa de 8 a 12; tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio, fosfato de potasio o amoníaco acuoso, o la adición de una base orgánica que tiene un pKa de 8 a 12; tal como trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina o N,N-dimetilanilina. Más preferiblemente, se añade amoníaco acuoso, o una base orgánica que tiene un pKa de 8 a 12; tal como trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina o N,N-dimetilanilina. Estas bases se pueden utilizar individualmente o combinando dos o más especies. La base se utiliza preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 150 moles, más preferiblemente de 1 a 50 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (1) o (2).

El uso de la reducción catalítica (hidrogenación en presencia de un catalizador) es ventajoso desde el punto de vista del rendimiento de la reacción y de la supresión de los subproductos.

[Etapa (c)]

La etapa (c) es una etapa de reducción de lactoilpterina representada por la fórmula (2), mientras que la lactoilpterina permanece sin protección, para producir de ese modo tetrahidrolactoilpterina (4) o una sal de la misma.

La reducción se realiza mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 o mediante reducción catalítica en condiciones alcalinas, desde el punto de vista de la producción selectiva de tetrahidrolactoilpterina (4). Cuando se lleva a cabo la reducción mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 o la reducción catalítica en condiciones alcalinas, se reduce preferentemente el anillo de pteridina, pero se puede evitar la reducción del grupo carbonilo en el grupo lactoilo. Asimismo, se puede evitar la eliminación del grupo hidroxilo en la posición β con respecto al grupo lactoilo. Los ejemplos del agente reductor basado en BH_3 incluyen B_2H_6 , THF- BH_3 , NH_3-BH_3 , Et_3-NBH_3 , DEA- BH_3 , DIEA- BH_3 , SMe_2-BH_3 , PPh_3-BH_3 , Py- BH_3 , Pic- BH_3 y morfolina- BH_3 . Entre ellos, son particularmente preferidos los compuestos de amina- BH_3 tales como Py- BH_3 , Pic- BH_3 y Et_3N-BH_3 .

La reducción mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 preferiblemente se realiza bajo condiciones ácidas. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido nitroso, ácido clórico, ácido perclórico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Sin embargo, la reducción se realiza más preferiblemente en presencia de un ácido que tiene un pKa de 7 o menor, tal como ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico. Desde los puntos de vista de la disponibilidad y similares, la reducción se realiza más preferiblemente en presencia de ácido clorhídrico. La reducción se puede realizar en un disolvente tal como agua, un alcohol (p.ej., metanol o etanol) o tetrahidrofurano. Más preferiblemente, el disolvente es agua, un alcohol (p.ej., metanol o etanol) o una mezcla de los mismos. En una realización, la reacción se realiza de -20 a $80^\circ C$, más preferiblemente de -20 a $10^\circ C$, durante 0,5 a 24 horas.

La reducción catalítica en condiciones alcalinas se realiza preferiblemente en las mismas condiciones que las empleadas en la reducción catalítica de la etapa (b) o (e). En otras palabras, el catalizador empleado, el disolvente de reacción, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción son los mismos que los empleados en la etapa (b) o (e). Además, los medios para lograr las condiciones alcalinas son los mismos que los empleados en la etapa (b) o (e).

[Etapa (d)]

La etapa (d) es una etapa de oxidación del compuesto representado por la fórmula (4), para formar de ese modo sepiapterina (3).

La oxidación se lleva a cabo mediante el uso de un agente oxidante o mediante oxidación con oxígeno. El agente oxidante es un perácido tal como peróxido de hidrógeno, ácido peracético y ácido perbenzoico. La oxidación con oxígeno se lleva a cabo por medio de oxígeno o aire en condiciones neutras o alcalinas. La oxidación con oxígeno se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador tal como Pd, Ru, Rh, Pt, Ni o Cu. Entre los procedimientos de oxidación, preferiblemente, se lleva a cabo la oxidación mediante el uso de un perácido o la oxidación con oxígeno por medio de aire bajo condiciones neutras o alcalinas.

La oxidación con oxígeno con aire se realiza en condiciones neutras o alcalinas. En el caso de las condiciones neutras, la oxidación se lleva a cabo agitando en un disolvente tal como agua, un disolvente alcohólico (p.ej., metanol o etanol), dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, THF, DMSO, nitrometano, acetona o acetato de etilo, preferiblemente agua o un alcohol, en aire, durante 1 a 72 horas. En el caso de las condiciones alcalinas, se agrega un álcali. Los ejemplos del álcali incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio, t-butóxido de potasio, fosfato de potasio y amoniaco acuoso; bases orgánicas tales como imidazol, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina, hidróxido de tetrametilamonio, anilina, N,N-dimetilanilina, dimetilaminopiridina y diazabicycloundeceno.

Los ejemplos del perácido empleado en la oxidación incluyen perácidos tales como peróxido de hidrógeno, ácido peracético y ácido perbenzoico. De estos, el peróxido de hidrógeno es más preferido. La cantidad de perácido empleada en la oxidación es preferiblemente de 0,5 a 3 moles, más preferiblemente de 0,9 a 1,1 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (4). En una realización, la oxidación se realiza en un disolvente tal como agua, un disolvente alcohólico (p.ej., metanol o etanol), dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, THF, DMSO, nitrometano, acetona, acetato de etilo o ácido acético. El disolvente es preferiblemente agua o un alcohol. La oxidación se realiza de $-15^\circ C$ a $60^\circ C$, preferiblemente de $-15^\circ C$ a $10^\circ C$, durante 1 a 24 horas.

[Etapa (g)]

La etapa (g) es una etapa en la que se hace reaccionar el compuesto representado por la fórmula (2) con R^3X , en donde X representa un grupo eliminable y R^3 tiene el mismo significado definido anteriormente, para producir de este modo el compuesto representado por la fórmula (6).

- 5 Los ejemplos de R^3X para proporcionar un compuesto diana con un grupo protector incluyen un haluro o un anhídrido de ácido de R^3 del grupo protector antes mencionado. Los ejemplos del grupo eliminable en R^3X incluyen un átomo de halógeno y un residuo de anhídrido de ácido.

10 La reacción entre el compuesto representado por la fórmula (2) y R^3X se lleva a cabo preferiblemente en condiciones neutras o en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio, t-butóxido de potasio, fosfato de potasio o amoníaco acuoso, o una base orgánica tal como imidazol, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina, hidróxido de tetrametilamonio, anilina, N,N-dimetilanilina, dimetilaminopiridina y diazabicycloundeceno. Desde el punto de vista de la supresión de los subproductos, la reacción se realiza más preferiblemente en condiciones neutras o en presencia de una base que tiene un pKa de 8 a 12, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio, fosfato de potasio, amoníaco acuoso, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina o N,N-dimetilanilina. Estas bases se pueden utilizar individualmente o combinando dos o más especies. La cantidad de la base utilizada en la reacción es preferiblemente de 0,01 a 10 moles, más preferiblemente de 0,05 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (2). La cantidad de R^3X utilizado en la reacción es preferiblemente de 1 a 10 moles, más preferiblemente de 1 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (2).

20 La reacción se puede realizar en un disolvente polar tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetato de etilo, acetona, tetrahydrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o HMPA, de 0°C a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 5 horas.

[Etapa (h)]

30 La etapa (h) es una etapa en la que se hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (6) con R^4X , R^5X y R^6X , en donde R^4 y X tienen el mismo significado definido anteriormente, para producir de ese modo el compuesto representado por la fórmula (7).

35 R^4X , R^5X y R^6X para proporcionar un compuesto diana con un grupo protector puede ser un haluro o un anhídrido de ácido de R^4 , R^5 y R^6 del grupo protector antes mencionado.

40 La reacción del compuesto representado por la fórmula (6) con R^4X , R^5X y R^6X se realiza preferiblemente en condiciones neutras o en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio, t-butóxido de potasio, fosfato de potasio o amoníaco acuoso, o una base orgánica tal como imidazol, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina, hidróxido de tetrametilamonio, anilina, N,N-dimetilanilina, dimetilaminopiridina y diazabicycloundeceno. Desde el punto de vista de la supresión de los subproductos, la reacción se realiza más preferiblemente en condiciones neutras o en presencia de una base que tiene un pKa de 8 a 12, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio, fosfato de potasio, amoníaco acuoso, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina o N,N-dimetilanilina. Estas bases se pueden utilizar individualmente o combinando dos o más especies. La cantidad de la base utilizada en la reacción es preferiblemente de 0,01 a 10 moles, más preferiblemente de 0,05 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (6). La cantidad de cada uno de R^4X , R^5X y R^6X utilizado en la reacción es preferiblemente de 1 a 10 moles, más preferiblemente de 2 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (6).

50 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetato de etilo, acetona, tetrahydrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o HMPA, de 0°C a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 5 horas.

55 En el caso en el que R^4X , R^5X y R^6X son idénticos entre sí, la etapa (g) se puede llevar a cabo en una reacción de una etapa. En el caso en el que R^4X , R^5X y R^6X son diferentes entre sí, la etapa (g) se lleva a cabo en una reacción de 2 o 3 etapas.

[Reacción directa en las etapas (g) y (h)]

60 El compuesto representado por la fórmula (7) se puede producir protegiendo simultáneamente, con los mismos grupos protectores, todos los grupos hidroxilo, grupos cetona y grupo amino del compuesto representado por la fórmula (2). Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (7) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1) con R^5X y R^6X .

La introducción de estos grupos protectores se puede realizar en las mismas condiciones que las empleadas en la etapa (g) y la etapa (h).

[Etapa (j)]

5 La etapa (j) es una etapa en la que se reduce el compuesto representado por la fórmula (7), para producir de ese modo el compuesto representado por la fórmula (8).

10 La reducción se puede llevar a cabo de la misma manera que la empleada en la etapa (b) o (e). De forma similar a las etapas (b) y (e), la reducción se realiza preferiblemente mediante reducción catalítica (hidrogenación en presencia de un catalizador), más preferiblemente a través de reducción catalítica en condiciones alcalinas logradas mediante la adición de una base. Desde los puntos de vista del rendimiento y la supresión de subproductos, R⁴, R⁵ y R⁶ están preferiblemente protegidos.

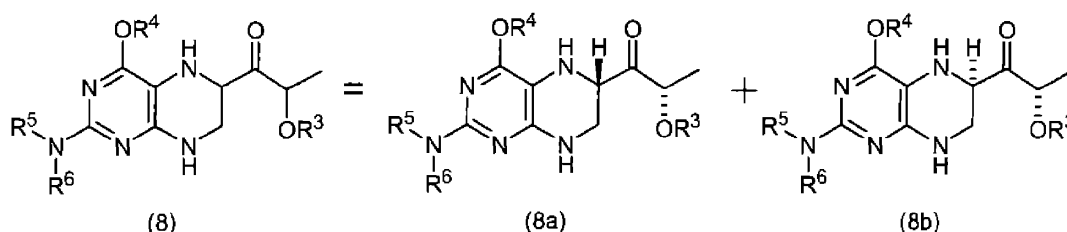
15 Los ejemplos del catalizador empleado incluyen Pd, Ru, Rh, Pt, Ni y Cu. De estos, Pd y Pt son más preferidos. Tal metal puede estar soportado sobre un portador tal como carbono. Alternativamente, también pueden ser utilizados PdO, Pd(OH)₂, y un metal envenenado por un compuesto de nitrógeno (p.ej., etilendiamina), un compuesto de azufre (p.ej., Ph₂S) o similares.

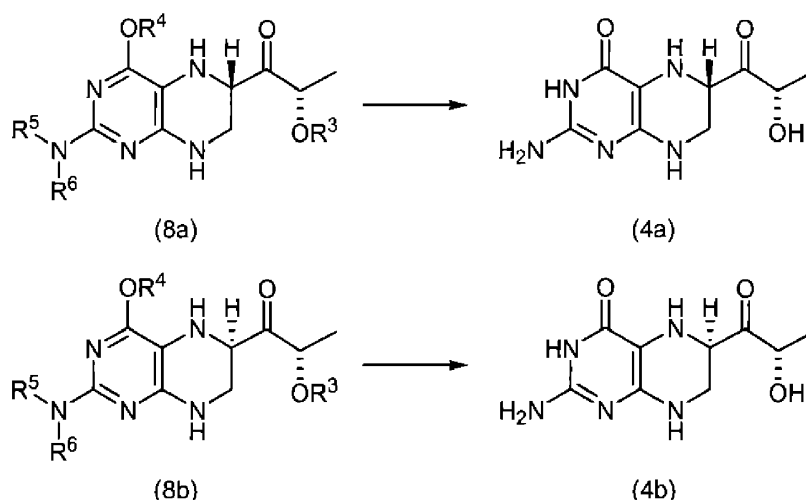
20 La reducción catalítica (hidrogenación en presencia de un catalizador) se puede llevar a cabo en un disolvente tal como agua, un alcohol tal como metanol o etanol, dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, THF, DMSO, nitrometano, acetona, acetato de etilo, tolueno o ácido acético. Entre estos disolventes, se prefieren un alcohol, THF, acetato de etilo y tolueno, siendo más preferido el acetato de etilo. En una realización, el catalizador se utiliza en una cantidad de 0,01 a 5 partes en masa, preferiblemente de 0,1 a 2 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa del compuesto relevante. La presión de hidrógeno es de la presión normal a 10 MPa, preferiblemente de la presión normal a 0,5 MPa, más preferiblemente a la presión normal. La temperatura de reacción es de 0 a 80°C, preferiblemente de 20 a 50°C. El tiempo de reacción es de 1 a 72 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

30 Asimismo, la reducción catalítica (hidrogenación en presencia de un catalizador) se realiza preferiblemente en condiciones alcalinas logradas mediante la adición de una base, desde los puntos de vista de la selectividad de la reacción y el rendimiento del producto diana. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio, t-butóxido de potasio, fosfato de potasio y amoníaco acuoso; y bases orgánicas tales como imidazol, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina, hidróxido de tetrametilamonio, anilina, N,N-dimetilanilina, dimetilaminopiridina y diazabicycloundeceno. Desde el punto de vista de la supresión de los subproductos, se prefiere la adición de una base inorgánica que tiene un pKa de 8 a 12; tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio, fosfato de potasio o amoníaco acuoso, o la adición de una base orgánica que tiene un pKa de 8 a 12; tal como trimetilamina, trietilamina, dietilamina, propilamina, N,N-dimetilanilina o amoníaco acuoso. Estas bases se pueden utilizar individualmente o combinando dos o más especies. La base se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 50 moles con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (7).

45 En la reducción catalítica (hidrogenación en presencia de un catalizador) llevada a cabo en la etapa (j), cuando se añade una base inorgánica tal como carbonato de potasio, la reacción transcurre de manera diastereoselectiva, para producir de este modo un solo diastereómero (8a). Cuando se añade una base orgánica tal como trietilamina, se produce una mezcla de diastereómeros (8a) y (8b). Los diastereómeros (8a) y (8b) se pueden separar uno del otro mediante cromatografía, para producir así diastereómeros individuales (8a) y (8b). Los diastereómeros (8a) y (8b) se pueden desproteger a través del método empleado en la etapa (m), por medio del cual se pueden formar los diastereómeros individuales (4a) y (4b).

50





- 5 En la etapa (j), preferiblemente, la mezcla de reacción se acidula inmediatamente después de la finalización de la reacción, desde el punto de vista de la prevención de la reacción secundaria.

[Etapa (k)]

- 10 La etapa (k) es una etapa de oxidación del compuesto representado por la fórmula (8), para formar de ese modo el compuesto representado por la fórmula (5-1). La reacción es una oxidación selectiva de las posiciones 5 y 6 del esqueleto de pterina.

15 La oxidación se lleva a cabo mediante el uso de un agente oxidante o mediante oxidación con oxígeno. Los ejemplos del agente oxidante incluyen un agente oxidante metálico tal como ácido crómico o un compuesto de manganeso; compuestos orgánicos tales como DMSO, quinona, acetona, un compuesto de yodo hipervalente y TEMPO; y perácidos tales como peróxido de hidrógeno, ácido peracético y ácido perbenzoico. La oxidación con oxígeno se realiza por medio de aire, oxígeno, ozono o similares. La oxidación con oxígeno se puede realizar en presencia de un catalizador tal como Pd, Ru, Rh, Pt, Ni o Cu. Entre los procedimientos de oxidación, se prefiere la oxidación mediante el uso de un perácido o la oxidación con oxígeno. Más preferiblemente, la oxidación con oxígeno se realiza por medio de aire.

25 En la oxidación con oxígeno (p.ej., oxidación con aire), una solución que contiene el compuesto representado por la fórmula (8) se puede agitar en aire durante 1 a 72 horas. La oxidación con oxígeno se realiza preferiblemente en condiciones neutras o alcalinas.

[Etapa (i)]

- 30 La etapa (i) es una etapa en la que se reduce directamente el compuesto representado por la fórmula (7), para producir de ese modo el compuesto representado por la fórmula (5-1).

35 La reducción se puede llevar a cabo de la misma manera que la empleada en la etapa (b) o (e). De forma similar a las etapas (b) y (e), la reducción se lleva a cabo preferiblemente mediante reducción catalítica (hidrogenación en presencia de un catalizador), más preferiblemente a través de reducción catalítica en condiciones alcalinas logradas mediante la adición de una base. Desde los puntos de vista del rendimiento y la supresión de subproductos, R⁴, R⁵ y R⁶ están preferiblemente protegidos.

[Etapa (m)]

- 40 La etapa (m) es una etapa de desprotección del compuesto representado por la fórmula (8), para producir de este modo el compuesto representado por la fórmula (4) (tetrahidrolactoilpterina).

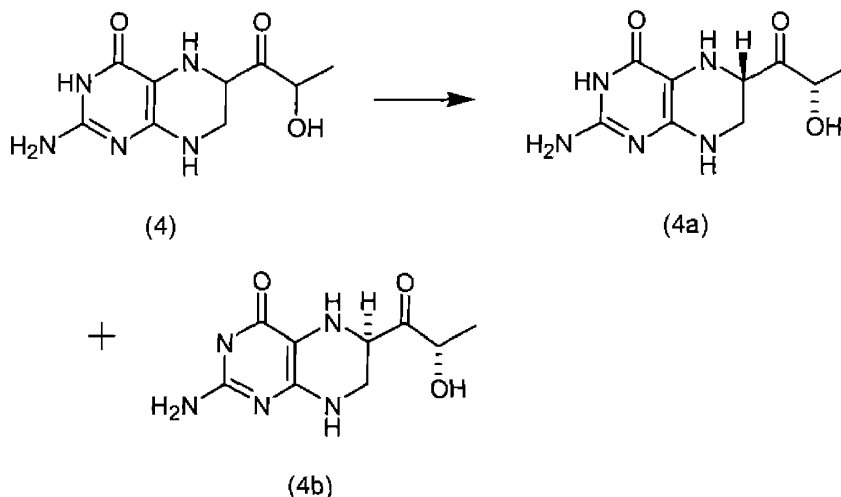
La etapa (m) se puede llevar a cabo de la misma manera que se empleó en la etapa (a) o (f).

[Etapa (1)]

45 La etapa (1) es una etapa de desprotección del compuesto representado por la fórmula (5-1), para producir de ese modo el compuesto representado por la fórmula (3) (sepiapterina).

La etapa (1) se puede llevar a cabo de la misma manera que se empleó en la etapa (a), (f) o (m).

El compuesto representado por la fórmula (4) se puede separar en diastereómeros (4a) y (4b) a través de cristalización preferencial. Por ejemplo, una mezcla de (4a) y (4b) se agita en una solución acuosa (p.ej., agua o ácido clorhídrico) o en una mezcla de una solución acuosa (p.ej., agua o ácido clorhídrico) con un disolvente alcohólico (p.ej., metanol, etanol o butanol) o un disolvente orgánico (p.ej., acetona o acetonitrilo), y la mezcla se filtra. El diastereómero (4a) se puede recuperar de los cristales, y el diastereómero (4b) se puede recuperar del producto filtrado.



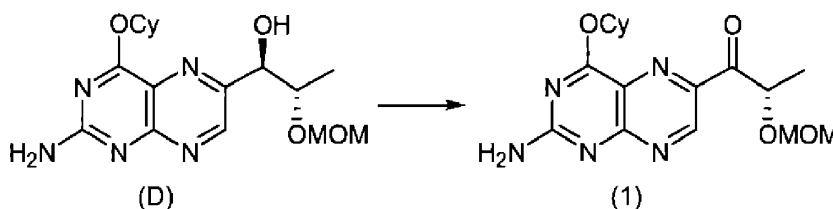
La sepiapterina o la tetrahidrolactoilpterina se pueden convertir en la sal de adición de ácido correspondiente. Los ejemplos del ácido que se va a añadir incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido acético. En un procedimiento de formación de semejante sal de adición de ácido, se añade sepiapterina o tetrahidrolactoilpterina a un disolvente tal como agua o alcohol, y se añade un ácido a la solución.

Un compuesto deseado; es decir, sepiapterina, tetrahidrolactoilpterina, o una sal del mismo se puede separar de una mezcla de reacción recuperando los cristales precipitados mediante filtración. Se pueden llevar a cabo diversos tratamientos cromatográficos, recristalización y otros tratamientos.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con detalle a modo de ejemplos.

Ejemplo referencial 1 (Síntesis del compuesto (1))

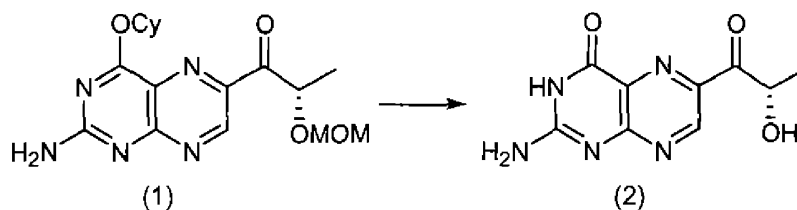


En atmósfera de argón, se añadieron perrutenato de tetrapropilamonio, N-óxido de 4-metilmorfolina y el compuesto (D) a acetonitrilo en presencia de MS-4A y la mezcla se agitó a 60°C. Después de una hora, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ 545, y se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% al producto filtrado, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El producto separado de ese modo se decantó mediante el uso de tolueno, para producir de ese modo el compuesto (1).

Ejemplo 1 (Referencia)

Síntesis de S-lactoilpterina (2)

40



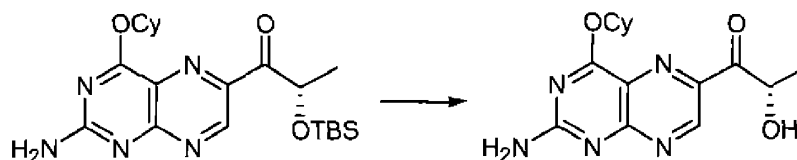
Se añadieron metanol (50 mL) y ácido clorhídrico 3 moles/L (250 mL) a 1-(2-amino-4-ciclohexiloxipteridin-6-il)-2S-metoximetoxipropan-1-ona (compuesto (1)) (24,7 g, 68,2 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7 con solución acuosa de hidróxido de sodio. Los cristales formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir S-lactoilpterina (15,1 g, 64,2 mmoles, rendimiento: 94%).

(S-lactoilpterina: (2))

RMN- ^1H (DMSO- d_6): δ /ppm = 1,32 (d, 3H, J = 6,8Hz), 5,16 (ancho, 1H), 5,32 (q, 1H, J = 6,8Hz), 9,09 (s, 1H)

Ejemplo 2 (Referencia)

(Síntesis de 1-(2-amino-4-ciclohexiloxipteridin-6-il)-2S-hidroxipropan-1-ona)

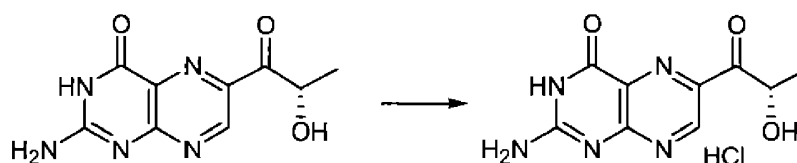


Se añadieron THF (40 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio al 70% (6,92 g, 18,5 mmoles) a 1-(2-amino-4-ciclohexiloxipteridin-6-il)-2S-t-butildimetilsilanoxipropan-1-ona (compuesto (1)) (4,0 g, 9,27 mmoles) y la mezcla se agitó a 10°C o menos durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se realizó la extracción con cloroformo. La capa orgánica obtenida se deshidrató y se concentró a presión reducida. El producto bruto así recuperado se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida, para producir de este modo 1-(2-amino-4-ciclohexiloxipteridin-6-il)-2S-hidroxipropan-1-ona (2,09 g, 6,59 mmoles, rendimiento: 71%).

RMN- ^1H (DMSO- d_6): δ /ppm = 1,38 (d, 3H, J = 6,6Hz), 1,37-1,79 (m, 8H), 1,98-1,99 (m, 2H), 5,20 (d, 1H, J = 6,3Hz), 5,34 (dq, 1H, J = 6,6Hz), 5,29-5,37 (m, 1H), 7,68 (ancho, 1H), 7,82 (ancho, 1H), 9,22 (s, 1H)

Ejemplo 3 (Referencia)

Síntesis de hidrocloreto de S-lactoilpterina



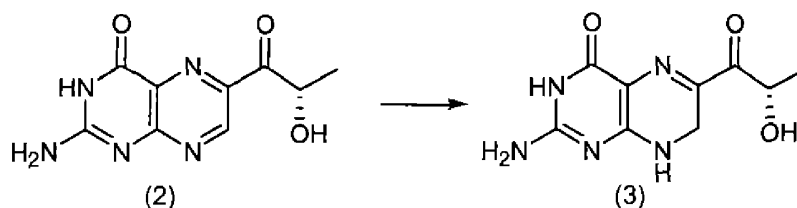
Se añadieron 6-moles/L de ácido clorhídrico (1,25 mL) y etanol (10 mL) a S-lactoilpterina (500 mg, 2,13 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los cristales formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir de este modo hidrocloreto de S-lactoilpterina (465 mg, 1,71 mmoles, rendimiento: 80%).

(Hidrocloreto de S-lactoilpterina)

RMN- ^1H (DMSO- d_6): δ /ppm = 1,34 (d, 3H, J = 6,9Hz), 3,91 (ancho, 3H), 5,34 (q, 1H, J = 6,9Hz), 9,12 (s, 1H)

Ejemplo 4

(Síntesis de 2-amino-6-(2S-hidroxipropionil)-7,8-dihidro-3H-pteridin-4-ona (S-sepiapterina))



A S-lactoylpterina (500 mg, 2,13 moles), se le añadieron metanol (125 mL), trietilamina (2,08 mL, 14,9 mmoles) y Pd/C al 8,4% (Ph₂S) (50% de contenido de agua) (250 mg), y la mezcla se sometió a hidrogenación a una temperatura externa de 40°C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora al aire, y el catalizador se separó mediante filtración de la mezcla de reacción. El producto filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto así recuperado se separó y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida, para producir de este modo S-sepiapterina (296 mg, 1,25 mmoles, rendimiento: 59%).

(S-sepiapterina: (3))

RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ/ppm = 1,21 (d, 3H, J = 6,6Hz), 4,11 (s, 2H), 4,89 (d, 1H, J = 6,6Hz), 5,10 (quin, 1H, J = 6,6Hz), 6,81 (s ancho, 2H), 7,51 (s, 1H), 10,26 (s, 1H)

Ejemplo 5 (Referencia)

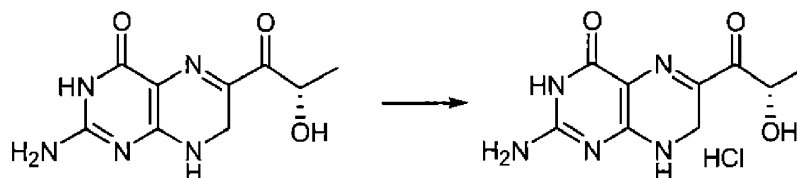
Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 mL) y ditionito de sodio (76 mg, 0,44 mmoles) a S-lactoylpterina (20 mg, 0,085 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, para producir así S-sepiapterina en forma de una mezcla.

Ejemplo 6 (Referencia)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5, excepto que se añadió solución acuosa de borato de sodio a S-lactoylpterina (20 mg, 0,085 mmoles) en lugar de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, para producir de ese modo S-sepiapterina en forma de una mezcla.

Ejemplo 7 (Referencia)

Síntesis de hidrocloreto de S-sepiapterina



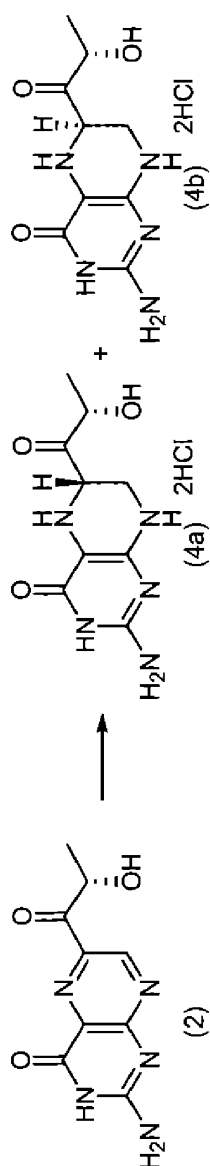
Se añadieron 6-moles/L de ácido clorhídrico (2,5 mL) y etanol (5,0 mL) a S-sepiapterina (620 mg, 2,61 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Los cristales formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir de este modo hidrocloreto de S-sepiapterina (650 mg, 2,38 mmoles, rendimiento: 91%).

(Hidrocloreto de S-sepiapterina)

RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ/ppm = 1,22 (d, 3H, J = 6,9Hz), 4,14 (s, 2H), 4,89 (d, 1H, J = 6,6Hz), 5,11 (q, 1H, J = 6,9Hz), 7,40 (s ancho, 4H), 7,80 (s ancho, 1H)

Ejemplo 8

(Síntesis de dihidrocloreto de 2-amino-6-(2S-hidroxiopropionil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pteridin-4-ona (S-tetrahidrolactoylpterina)



A S-lactoilpterina (1,00 g, 4,25 mmoles), se le añadieron metanol (50 mL), ácido clorhídrico de 6 moles/L (5 mL) y complejo de borano-piridina (593 mg, 6,38 mmoles) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 0°C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió acetona (5 mL) a la misma, y la mezcla se concentró a presión reducida. Con posterioridad, la mezcla se sometió a deshidratación azeotrópica con etanol. Se añadió más etanol, y los cristales así formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir de este modo una mezcla de dihidrocloruros de S-tetrahidrolactoilpterina (4a) y (4b) (1,12 g, 3,59 mmoles, rendimiento: 85%).

(Dihidrocloruro de 6S-S-tetrahidrolactoilpterina: (4a))

RMN- ^1H (DMSO- d_6): δ /ppm = 1,24 (d, 3H, J = 6,9Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 7,2, 13,5Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 3,3, 13,5Hz), 4,34 (q, 1H, J = 6,9Hz), 4,53 (dd, 1H, J = 3,3, 7,2Hz), 7,03 (s ancho, 4H), 7,67 (s ancho, 1H)

(Dihidrocloruro de 6R-S-tetrahidrolactoilpterina: (4b))

RMN- ^1H (DMSO- d_6): δ /ppm = 1,24 (d, 3H, J = 6,9Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 6,9, 13,5Hz), 3,91 (dd, 1H, J = 3,3, 13,5Hz), 4,31 (q, 1H, J = 6,6Hz), 4,55 (dd, 1H, J = 3,3, 6,9Hz), 7,12 (s ancho, 3H), 7,71 (s ancho, 2H)

Ejemplo 9

A S-lactoilpterina (3,00 g, 12,8 mmoles), se le añadieron metanol (150 mL), ácido clorhídrico de 6 moles/L (15 mL) y complejo de borano-piridina (1,78 g, 19,1 mmoles), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 0°C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió ácido clorhídrico concentrado (45 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante la noche a la misma temperatura. Los cristales formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir de ese modo dihidrocloruro de 6S-S-tetrahidrolactoilpterina (4a) (1,63 g,

5,2 mmoles, rendimiento: 41%). Asimismo, el producto filtrado se concentró a presión reducida y se deshidrató hirviendo simultáneamente con etanol. Se añadió más etanol, y los cristales así formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir de ese modo dihidrocloruro de 6R-S-tetrahidrolactoilpterina (4b) (1,38 g, 4,4 mmoles, rendimiento: 35%). Se encontró que los compuestos producidos tenían los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 8.

Ejemplo 10

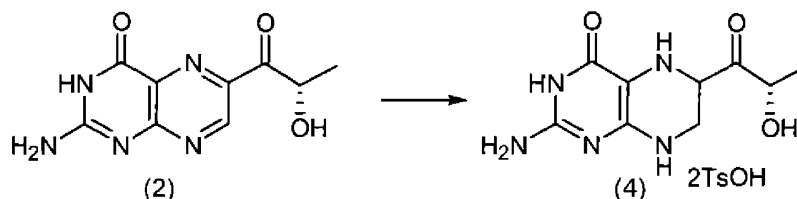
A S-lactoilpterina (100 mg, 0,43 mmoles), se le añadieron metanol (5 mL), ácido clorhídrico de 6 moles/L (0,5 mL) y complejo de borano-piridina (59 mg, 0,64 mmoles) y la mezcla se agitó noche a una temperatura externa de 0°C. Los cristales formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir de ese modo dihidrocloruro de 6S-S-tetrahidrolactoilpterina (4a) (46 mg, 0,15 mmoles, rendimiento: 35%). Se encontró que el compuesto producido tenía los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 8.

Ejemplo 11

A S-lactoilpterina (200 mg, 0,85 moles), se le añadieron metanol (50 mL), dietilamina (0,62 mL, 5,95 mmoles) y Pd/C al 8,4% (Ph₂S) (50% de contenido de agua) (100 mg) y la mezcla se sometió a hidrogenación a una temperatura externa de 40°C durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, se añadió ácido clorhídrico concentrado a la mezcla de reacción, y el catalizador se separó mediante filtración de la mezcla de reacción. El líquido obtenido se concentró a presión reducida y se sometió a deshidratación azeotrópica con etanol. Se añadió más etanol, y los cristales así formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir de ese modo una mezcla de dihidrocloruros de S-tetrahidrolactoilpterina (4a) y (4b) (122 mg, 0,39 mmoles, rendimiento: 46%). Se encontró que los compuestos producidos tenían los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 8.

Ejemplo 12

(Síntesis de ditoluenosulfonato de 2-amino-6-(2S-hidroxiopropionil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pteridin-4-ona (S-tetrahidrolactoilpterina))



A S-lactoilpterina (100 mg, 0,43 mmoles), se le añadieron metanol (5 mL), agua (0,5 mL), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (566 mg, 2,98 mmoles) y complejo de borano-piridina (59 mg, 0,64 mmoles) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 0°C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió acetona (0,5 mL) a la misma, y la mezcla se concentró a presión reducida. Posteriormente, la mezcla se sometió a deshidratación azeotrópica con etanol. Se añadió más acetona, y los cristales así formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir de ese modo ditoluenosulfonato de S-tetrahidrolactoilpterina (158 mg, 0,27 mmoles, rendimiento: 63%).

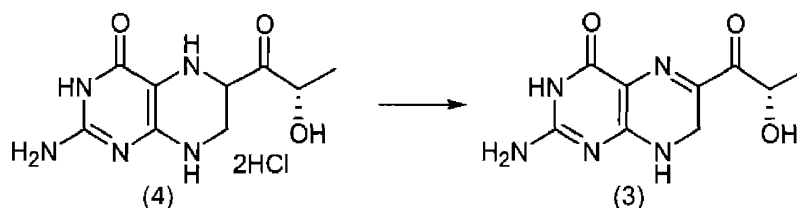
(ditoluenosulfonato de S-tetrahidrolactoilpterina)

RMN-H¹ (DMSO-d⁶): δ/ppm = 1,25 (d, 3H, J = 7,2Hz), 2,29 (s, 6H), 3,35 (dd, 1H, J = 7,5, 13,5Hz), 3,84 (dd, 1H, J = 3,0, 13,5 Hz), 4,35 (q, 1H, J = 6,9Hz), 4,49 (dd, 1H, J = 3,0, 7,5Hz), 6,72 (s ancho, 2H), 7,13 (d, 4H, J = 8,1Hz), 7,49 (d, 4 H, J = 8,1 Hz), 7,62 (s ancho, 1 H), 10,66 (s ancho, 1 H)

RMN-H¹ (DMSO-d⁶): δ/ppm = 1,25 (d, 3H, J = 7,2Hz), 2,29 (s, 6H), 3,33 (dd, 1H, J = 7,5, 13,5Hz), 3,84 (dd, 1H, J = 3,0, 13,5 Hz), 4,32 (q, 1H, J = 6,9Hz), 4,49 (dd, 1H, J = 3,0, 7,5Hz), 6,72 (s ancho, 2H), 7,13 (d, 4H, J = 8,1Hz), 7,49 (d, 4 H, J = 8,1 Hz), 7,62 (s ancho, 1 H), 10,66 (s ancho, 1 H)

Ejemplo 13

(Síntesis de 2-amino-6-(2S-hidroxiopropionil)-7,8-dihidro-3H-pteridin-4-ona (S-sepiapterina))



Se añadieron agua (6 mL) y etanol (6 mL) a dihidrocloruro de S-tetrahidrolactoilpterina (1,00 g, 3,20 mmoles) y se añadió una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (363 mg, 3,20 mmoles) a la mezcla a una temperatura externa de -10°C. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y a continuación se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio a la mezcla de reacción. Los cristales formados de este modo se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir S-sepiapterina (676 mg, 2,85 mmoles, rendimiento: 89%). Se encontró que el compuesto obtenido tenía los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 4.

Ejemplo 14

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 13, excepto que se añadió ácido peracético al 36% (68 mg, 0,32 mmoles) al dihidrocloruro de S-tetrahidrolactoilpterina (100 mg, 0,32 mmoles) en lugar de peróxido de hidrógeno acuoso al 30%, para producir S-sepiapterina (46 mg, 0,19 mmoles, rendimiento: 61%). Se encontró que el compuesto obtenido tenía los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 4.

Ejemplo 15

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 13, excepto que se añadió m-CPBA (85 mg, contenido: 65%, 0,32 mmoles) a dihidrocloruro de S-tetrahidrolactoilpterina (100 mg, 0,32 mmoles) en lugar de peróxido de hidrógeno acuoso al 30%, para obtener de ese modo S-sepiapterina (35 mg, 0,15 mmoles, rendimiento: 46%). Se encontró que el compuesto obtenido tenía los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 4.

Ejemplo 16

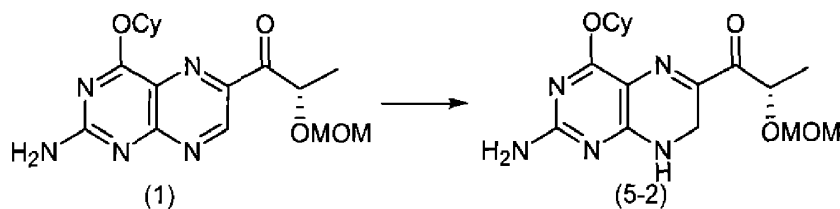
Se añadieron metanol (20 mL) y trietilamina (0,89 mL, 6,40 mmoles) a dihidrocloruro de S-tetrahidrolactoilpterina (200 mg, 0,64 mmoles) y la mezcla se agitó en aire a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua a la misma. Los cristales formados de ese modo se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir S-sepiapterina (105 mg, 0,44 mmoles, rendimiento: 69%). Se encontró que el compuesto obtenido tenía los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 4.

Ejemplo 17

Se añadió metanol (20 mL) a dihidrocloruro de S-tetrahidrolactoilpterina (200 mg, 0,64 mmoles) y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio de 8 moles/L (0,16 mL, 1,28 mmoles). El producto neutralizado se agitó en aire a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua a la misma. Los cristales formados de ese modo se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir S-sepiapterina (87 mg, 0,37 mmoles, rendimiento: 58%). Se encontró que el compuesto obtenido tenía los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 4.

Ejemplo 18 (Referencia)

(Síntesis de 1-(2-amino-4-ciclohexiloxi-7,8-dihidropteridin-6-il)-2S-metoximetoxipropan-1-ona)



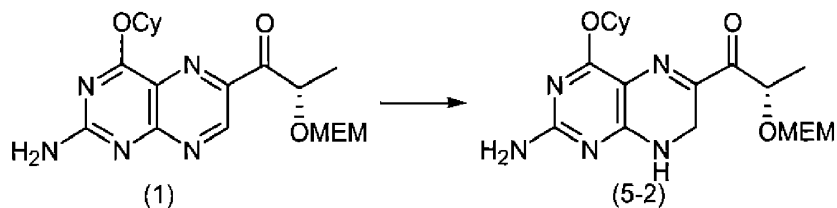
A 1-(2-amino-4-ciclohexiloxi-7,8-dihidropteridin-6-il)-2S-metoximetoxipropan-1-ona (1,00 g, 2,77 mmoles), se le añadieron acetato de etilo (60 mL), Pd-C al 10% (500 mg) y carbonato de potasio (3,82 g, 27,6 mmoles) y la mezcla se sometió a hidrogenación a una temperatura externa de 50°C durante 3 horas. Después de eliminar el catalizador mediante

filtración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto recuperado de ese modo se separó y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida, para producir de ese modo 1-(2-amino-4-ciclohexiloxi-7,8-dihidropteridin-6-il)-2S-metoximetoxipropan-1-ona (257 mg, 0,71 mmoles, rendimiento: 26%).

RMN- ^1H (CDCl_3): δ /ppm = 1,33-1,47 (m, 3H), 1,44 (d, 3H, J = 6,9Hz), 1,54-1,63 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 4,36 (d, 1H, J = 15,6), 4,43 (d, 1H, J = 15,6), 4,71 (d, 1H, J = 6,6Hz), 4,74 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,90 (s ancho, 2H), 5,00 (s ancho, 1H), 5,05-5,11 (m, 1H), 5,34 (q, 1H, J = 6,9Hz)

Ejemplo 19 (Referencia)

10 (Síntesis de 1-(2-amino-4-ciclohexiloxi-7,8-dihidropteridin-6-il)-2S-metoxietoximetoxipropan-1-ona)

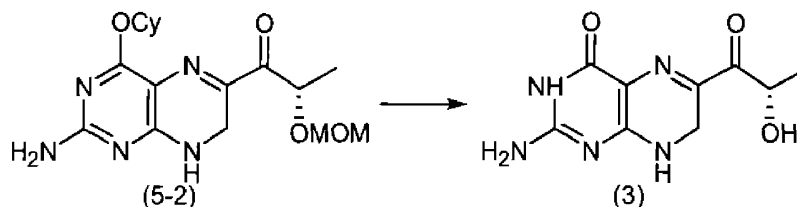


Se añadió agua (2 mL) a ácido ascórbico pesado (100 mg, 0,56 mmoles) y la solución obtenida se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L. A continuación, se añadió 1-(2-amino-4-ciclohexiloxi-7,8-dihidropteridin-6-il)-2S-metoxietoximetoxipropan-1-ona (20 mg, 0,054 mmoles) disuelto en metanol (2 mL) a la solución neutra. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (80 mg, 0,46 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se deshidrató y se concentró a presión reducida. El producto concentrado se separó y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, para producir de este modo 1-(2-amino-4-ciclohexiloxi-7,8-dihidropteridin-6-il)-2S-metoxietoximetoxipropan-1-ona (4,4 mg, 0,011 mmoles, rendimiento: 20%).

RMN- ^1H (CDCl_3): δ /ppm = 1,13 (m, 1 H), 1,44 (d, 3 H, J = 6,8 Hz), 1,63 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 2,06 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,70 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 5,11 (tt, J = 3,9, 8,5 Hz, 1H), 5,35 (q, J = 6,8 Hz, 1H).

Ejemplo 20 (Referencia)

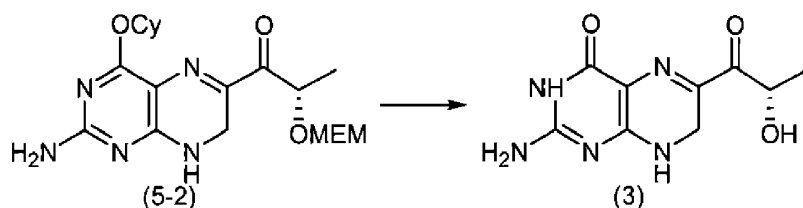
Síntesis de S-sepiapterina (3)



Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,1 mL) a 1-(2-amino-4-ciclohexiloxi-7,8-dihidropteridin-6-il)-2S-metoximetoxipropan-1-ona (compuesto (5-2)) (10 mg), y la mezcla se calentó. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el producto diluido se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio para ajustar el pH de la misma a 6-7. Los cristales precipitados se eliminaron mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida, para producir S-sepiapterina en forma de una mezcla. Se encontró que el compuesto producido de ese modo tenía los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 4.

Ejemplo 21 (Referencia)

Síntesis de S-sepiapterina (3)

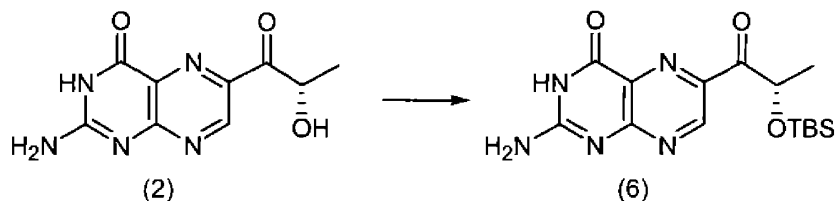


Se añadieron 1-(2-amino-4-ciclohexiloxi-7,8-dihidropteridin-6-il)-2S-metoxietoximetoxipropan-1-ona (4,0 mg, 9,8

μmoles) y ácido ascórbico (3,0 mg) a metanol (2 mL), y se añadió ácido clorhídrico de 3 moles/L (2 mL) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 6 horas bajo condiciones de protección frente a la luz. Después, la mezcla se neutralizó con amoníaco acuoso al 28% a un pH de 7. El producto neutralizado se lavó con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna de Florisil, para producir S-sepiapterina (2,0 mg, 8,4 μmoles, rendimiento: 86%). El tiempo de retención y el perfil de picos de UV en la HPLC coincidieron con los de una muestra patrón de S-sepiapterina.

Ejemplo 22 (Referencia)

10 (Síntesis de 2-amino-6-[2S-(terc-butildimetilsilanilo)xi]-propionil]-3H-pteridin-4-ona (6))

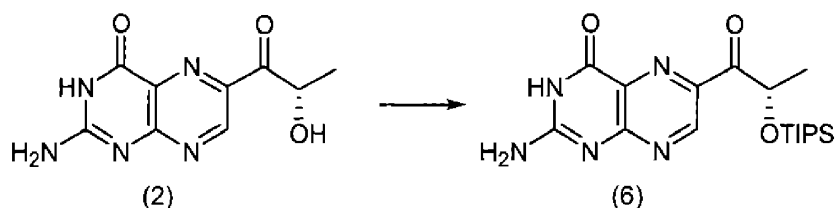


15 A S-lactoylpterina (3,00 g, 12,8 mmoles), se le añadieron DMF (30 mL), imidazol (2,61 g, 38,3 mmoles) y TBSCl (3,84 g, 25,5 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora en condiciones de refrigeración con hielo. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y los cristales así formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir de este modo 2-amino-6-[2S-(terc-butildimetilsilanilo)xi]-propionil]-3H-pteridin-4-ona (6) (3,91 g, 11,2 mmoles, rendimiento: 88%).

20 RMN- ^1H (DMSO- d_6): δ /ppm = 0,01 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,36 (d, 3H, J = 6,9Hz), 5,55 (q, 1H, J = 6,9Hz), 9,10 (s, 1H), 11,73 (s ancho, 1H)

Ejemplo 23 (Referencia)

25 (Síntesis de 2-amino-6-[2S-(triisopropilsilanil)xi]-propionil]-3H-pteridin-4-ona (6))

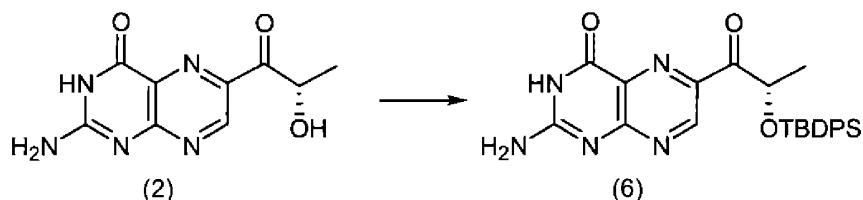


30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 22, excepto que se añadió TIPSCI a S-lactoylpterina (300 mg, 1,28 mmoles) en lugar de TBSCl, para producir de este modo 2-amino-6-[2S-(triisopropilsilanil)xi]-propionil]-3H-pteridin-4-ona (6) (339 mg, 0,87 mmoles, rendimiento: 68%).

RMN- ^1H (DMSO- d_6): δ /ppm = 0,89-1,15 (m, 21H), 1,40 (d, 3H, J = 6,9Hz), 5,71 (q, 1H, J = 6,9Hz), 9,13 (s, 1H), 11,74 (s ancho, 1H)

Ejemplo 24 (Referencia)

35 (Síntesis de 2-amino-6-[2S-(terc-butildifenilsilanil)xi]-propionil]-3H-pteridin-4-ona (6))

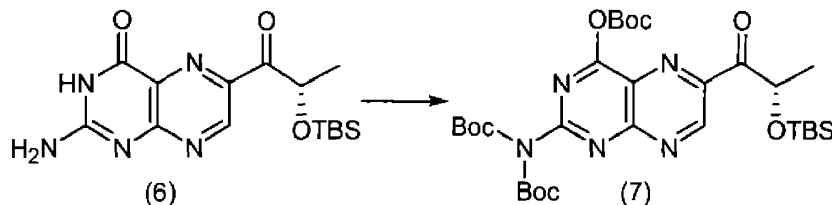


40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 22, excepto que se añadió TBDPSCI a S-lactoylpterina (300 mg, 1,28 mmoles) en lugar de TBSCl, para producir de este modo 2-amino-6-[2S-(terc-butildifenilsilano)xi]-propionil]-3H-pteridin-4-ona (6) (498 mg, 1,05 mmoles, rendimiento: 82%).

45 RMN- ^1H (DMSO- d_6): δ /ppm = 1,03 (s, 9H), 1,38 (d, 3H, J = 6,9Hz), 5,71 (q, 1H, J = 6,9Hz), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,61-7,71 (m, 2H), 8,96 (s, 1H), 11,67 (s ancho, 1H)

Ejemplo 25 (Referencia)

(Síntesis de 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino]pteridin-6-il]-2S-terc-butildimetilsilaniloxipropan-1-ona (7))

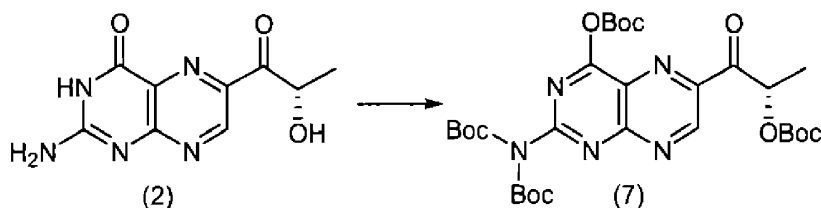


A 2-amino-6-[2S-(terc-butildimetilsilaniloxi)-propionil]-3H-pteridin-4-ona (1,50 g, 4,29 mmoles), se le añadieron acetato de etilo (75 mL), dicarbonato de di-terc-butilo (4,68 g, 21,4 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (52 mg, 0,43 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua. La capa orgánica recuperada se deshidrató y se concentró a presión reducida, para producir de este modo 2-(N,N-di-terc-butylcarbonil)-amino-6-[2S-(terc-butildimetilsilaniloxi)-propionil]-3H-pteridin-4-ona (7) (2,18 g, 3,35 mmoles, rendimiento: 78%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ /ppm = 0,01 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,40 (d, 3H, J = 6,6Hz), 1,48 (s, 18H), 1,71 (s, 9H), 5,59 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 9,53 (s, 1H)

Ejemplo 26 (Referencia)

(Síntesis de 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino]pteridin-6-il]-2S-terc-butoxicarboniloxipropan-1-ona (7))

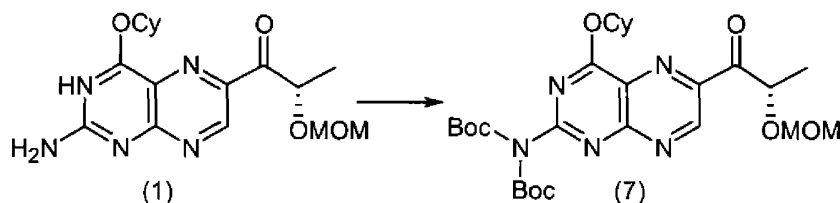


A S-lactolpterina (1,00 g, 4,25 mmoles), se le añadieron THF (50 mL), dicarbonato de di-terc-butilo (4,64 g, 21,3 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (30 mg, 0,25 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto bruto obtenido se separó y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida, para producir de este modo 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino]pteridin-6-il]-2S-terc-butoxicarboniloxipropan-1-ona (7) (0,30 g, 0,47 mmoles, rendimiento: 11%).

RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ /ppm = 1,26 (s, 9H), 1,27 (d, 3H, J = 7,2Hz), 1,45 (s, 18H), 1,71 (s, 9H), 6,11 (q, 1H, J = 7,2Hz), 6,73 (s, 1H)

Ejemplo 27 (Referencia)

(Síntesis de 1-[4-ciclohexiloxi-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino]pteridin-6-il]-2S-metoximetoxipropan-1-ona (7))

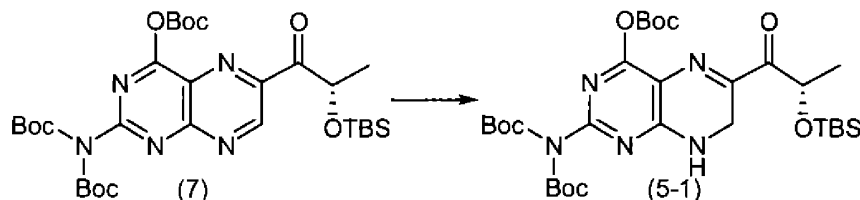


A 1-(2-amino-4-ciclohexiloxipteridin-6-il)-2S-metoximetoxipropan-1-ona (1,00 g, 2,76 mmoles), se le añadieron THF (20 mL), dicarbonato de di-terc-butilo (1,27 g, 5,82 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (3,4 mg, 0,03 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, para producir de este modo 1-[4-ciclohexiloxi-2-(N,N-di-terc-butylcarbonil)amino]pteridin-6-il]-2S-metoximetoxipropan-1-ona (7) (1,55 g, 2,76 mmoles, rendimiento: 100%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ /ppm = 1,45-1,88 (m, 8H), 1,53 (s, 18H), 1,58 (d, 3H, J = 6,9Hz), 2,10-2,14 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,78 (d, 1H, J = 6,9Hz), 4,84 (d, 1H, J = 6,9Hz), 5,36-5,45 (m, 1H), 5,55 (q, 1H, J = 6,9Hz), 9,65 (s, 1H)

Ejemplo 28 (Referencia)

(Síntesis de 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-7,8-dihidropteridin-6-il]-2S-terc-butildimetilsilaniloxipropan-1-ona)

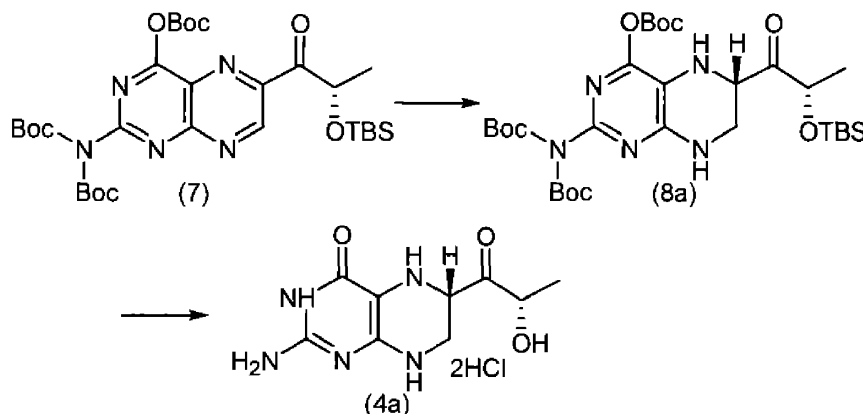


A 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-7,8-dihidropteridin-6-il]-2S-terc-butildimetilsilaniloxipropan-1-ona (1,31 g, 2,02 mmoles), se le añadieron acetato de etilo (130 mL), Pd-C al 10% (655 mg) y carbonato de potasio (2,78 g, 20,1 mmoles), y la mezcla se sometió a hidrogenación a una temperatura externa de 50°C y a presión ambiente (balón de H₂) durante 1 hora. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en aire y después se concentró a presión reducida. El producto bruto así recuperado se separó y se purificó por medio cromatografía ultrarrápida, para producir de este modo 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-7,8-dihidropteridin-6-il]-2S-terc-butildimetilsilanil-oxipropan-1-ona (684 mg, 1,05 mmoles, rendimiento: 66%).

RMN-H¹ (DMSO-d⁶): δ/ppm = 0,01 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,24 (d, 3H, J = 6,6Hz), 1,42 (s, 18H), 1,53 (s, 9H), 4,23 (d, 1H, J = 16,5Hz), 4,32 (d, 1H, J = 16,5Hz), 5,39 (q, 1H, J = 6,6Hz), 7,92 (s, 1H)

Ejemplo 29 (Referencia)

(Síntesis de dihidrocloruro de 2-amino-6S-(2S-hidroxiopropionil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pteridin-4-ona (6S-S-tetrahidrolactoilpterina))

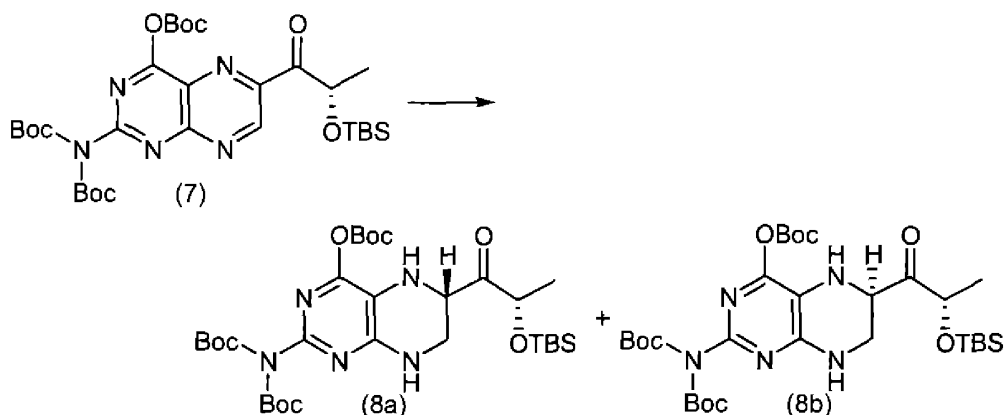


A 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-7,8-dihidropteridin-6-il]-2S-terc-butildimetilsilaniloxipropan-1-ona (4,92 g, 7,57 mmoles), se le añadieron acetato de etilo (250 mL), Pd-C al 10% (2,46 g) y K₂CO₃ (10,5 g, 76,0 mmoles), y la mezcla se sometió a hidrogenación a una temperatura externa de 50°C y a presión ambiente (balón de H₂) durante 1 hora. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (49 mL) a la mezcla, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió etanol al producto concentrado, y los cristales formados se recuperaron y se secaron a presión reducida, para producir de ese modo dihidrocloruro de 6S-S-tetrahidrolactoilpterina (4a) (1,79 g, 5,73 mmoles, rendimiento: 76%). Se encontró que el compuesto así producido tenía los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 8.

Ejemplo 30 (Referencia)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 29, excepto que se añadió Pd/C al 10% (100 mg) a 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-7,8-dihidropteridin-6-il]-2S-terc-butildimetilsilaniloxipropan-1-ona (500 mg, 0,77 mmoles), para producir de ese modo dihidrocloruro de 6S-S-tetrahidrolactoilpterina (4a) (164 mg, 0,53 mmoles, rendimiento: 68%). Se encontró que el compuesto así producido tenía los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 8.

Ejemplo 31 (Referencia)

(Síntesis de 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-il]-2S-terc-butildimetilsilaniloxipropan-1-ona)

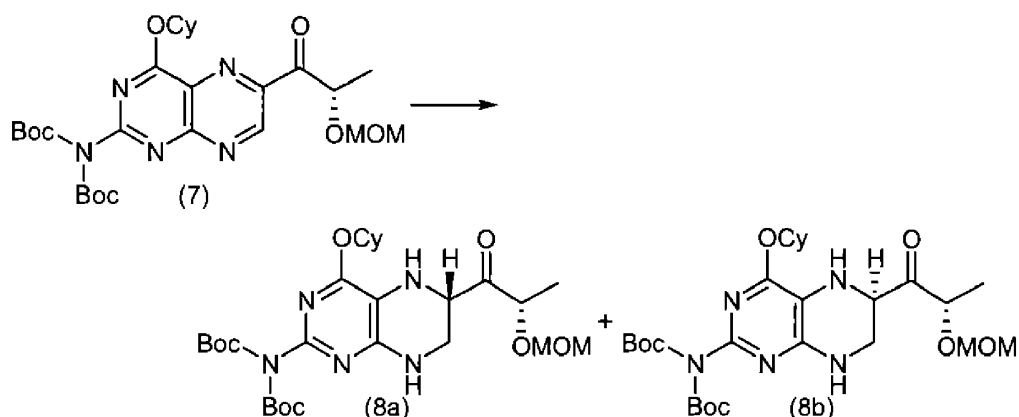
5 A 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-il]-2S-terc-butildimetilsilaniloxipropan-1-ona (100 mg, 0,15 mmoles), se le añadieron acetato de etilo (10 mL), Pd-C al 10% (20 mg) y trietilamina (156 mg, 1,54 mmoles), y la mezcla se sometió a hidrogenación a una temperatura externa de 50°C y a presión ambiente (balón de H₂) durante 1 hora. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida, para producir de este modo 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6S-il]-2S-terc-butildimetilsilaniloxipropan-1-ona (8a) (30 mg, 0,045 mmoles, rendimiento: 30%) y 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6R-il]-2S-terc-butildimetilsilaniloxipropan-1-ona (8b) (30 mg, 0,045 mmoles, rendimiento: 30%).

15 (8a)

RMN-H¹ (DMSO-d⁶): δ/ppm = 0,08 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,21 (d, 3H, J = 6,6Hz), 1,37 (s, 18H), 1,49 (s, 9H), 3,56-3,67 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,42 (q, 1H, J = 6,6Hz), 4,79 (s, 1H), 7,00 (s, 1H)

(8b)

RMN-H¹ (DMSO-d⁶): δ/ppm = 0,08 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,23 (d, 3H, J = 6,6Hz), 1,37 (s, 18H), 1,49 (s, 9H), 3,40-3,53 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,44 (q, 1H, J = 6,6Hz), 4,93 (s, 1H), 7,09 (s, 1H)

Ejemplo 32 (Referencia)**(Síntesis de 1-[4-ciclohexiloxi-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-il]-2S-metoximetoxipropan-1-ona)**

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 29, excepto que se utilizó 1-[4-ciclohexiloxi-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-il]-2S-metoximetoxipropan-1-ona (200 mg, 0,36 mmoles), para producir de este modo 1-[4-ciclohexiloxi-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-il]-2S-metoximetoxipropan-1-ona (76 mg, 0,13 mmoles, rendimiento: 38%).

RMN-H¹ (DMSO-d⁶): δ/ppm = 1,21 (d, 3H, J = 6,9Hz), 1,32-1,37 (m, 3H), 1,38 (s, 18H), 1,43-1,51 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,89-1,91 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,51 - 3,56 (m, 2H), 4,33 - 4,35 (m, 1H), 4,41 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 4,59 (d, 1H, J = 6,9Hz), 4,67 (d, 1H, J = 6,9Hz), 4,86-4,89 (m, 1H), 4,95 (d, 1H, J = 2,7Hz), 7,08 (s, 1H)

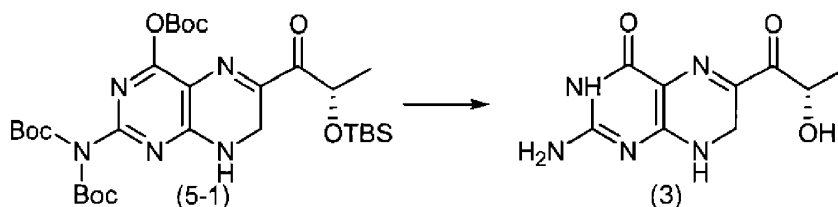
35 RMN-H¹ (DMSO-d⁶): δ/ppm = 1,24 (d, 3H, J = 6,9Hz), 1,32-1,37 (m, 3H), 1,38 (s, 18H), 1,43-1,51 (m, 3H), 1,73 (m,

2H), 1,89-1,91 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 3,51 - 3,56 (m, 2 H), 4,33-4,35 (m, 1 H), 4,39 (q, 1 H, J = 6,9 Hz), 4,59 (d, 1H, J = 6,9Hz), 4,67 (d, 1H, J = 6,9Hz), 4,86-4,89 (m, 1H), 5,01 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,08 (s, 1H)

Ejemplo 33 (Referencia)

5

(Síntesis de 2-amino-6-(2S-hidroxiopropionil)-7,8-dihidro-3H-pteridin-4-ona (S-sepiapterina))

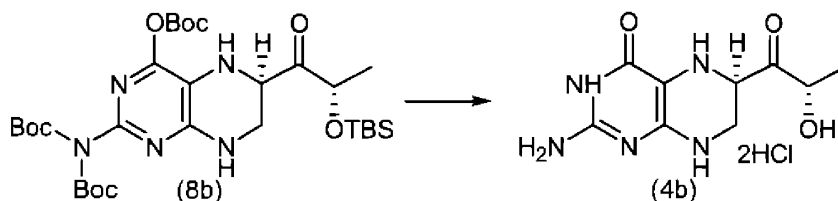


10 Se añadieron acetonitrilo (3 mL) y ácido clorhídrico de 2 moles/L (6 mL) a 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)amino-7,8-dihidropteridin-6-il]-2S-terc-butildimetilsilaniloxipropan-1-ona (300 mg, 0,46 mmoles), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 40°C durante 3 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó con solución acuosa de hidróxido de sodio a 7. Los cristales formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir S-sepiapterina (96 mg, 0,40 mmoles, rendimiento: 88%). Se encontró que el
15 compuesto así producido tenía los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 4.

Ejemplo 34 (Referencia)

20

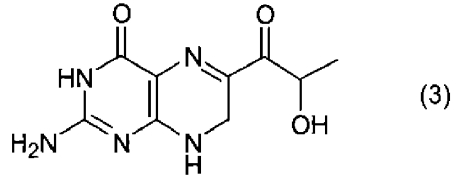
(Síntesis de dihidrocloruro de 2-amino-6R-(2S-hidroxiopropionil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pteridin-4-ona (6R-S-tetrahidrolactoilpterina))



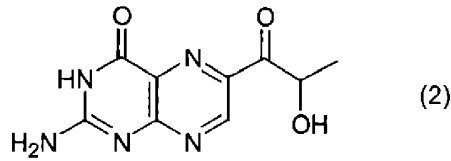
25 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 mL) a 1-[4-terc-butoxicarbonil-2-(N,N-di-terc-butoxicarbonil)- amino-5,6,7,8-tetrahidropteridin-6R-il]-2S-terc-butildimetilsilaniloxipropan-1-ona (8b) (393 mg, 0,60 mmoles), y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió etanol al producto concentrado. Los cristales formados se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para producir de ese modo dihidrocloruro de 6R-S-tetrahidrolactoilpterina (4b) (106 mg, 0,34 mmoles, rendimiento: 56%). Se encontró que el compuesto así producido
30 tenía los mismos datos espectrales que los obtenidos en el Ejemplo 8.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir sepiapterina representada por la fórmula (3):



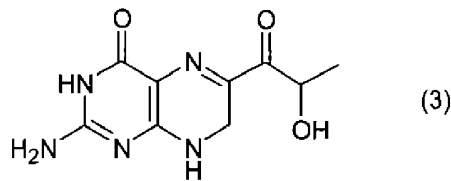
o una sal de la misma, que comprende someter la lactoilpterina representada por la fórmula (2):



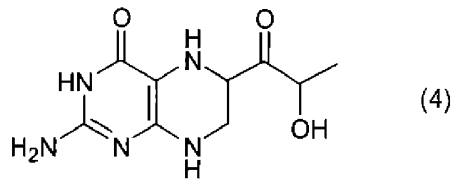
o una sal de la misma a una reducción catalítica en condiciones alcalinas.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la lactoilpterina representada por la fórmula (2) se somete a reducción catalítica en condiciones alcalinas mediante el uso de Pd.

3. Un método para producir sepiapterina representada por la fórmula (3):

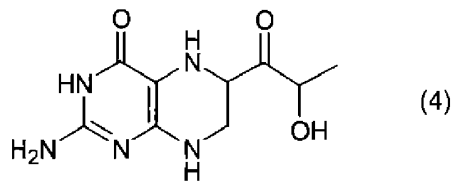


o una sal de la misma, que comprende someter la tetrahidrolactoilpterina representada por la fórmula (4):

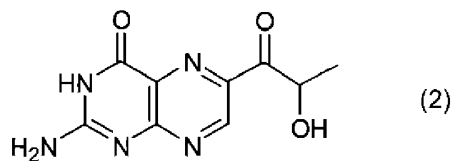


o una sal de la misma a oxidación mediante el uso de un perácido, peróxido de hidrógeno, oxígeno u oxidación con aire en condiciones neutras o alcalinas.

4. Un método para producir tetrahidrolactoilpterina representada por la fórmula (4):



o una sal de la misma, que comprende someter la lactoilpterina representada por la fórmula (2):

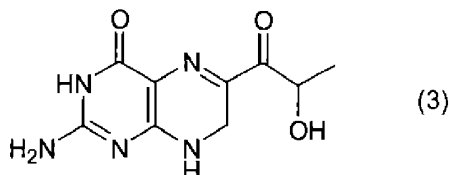


o una sal de la misma a reducción mediante el uso de un agente reductor basado BH_3 , o a reducción catalítica en condiciones alcalinas.

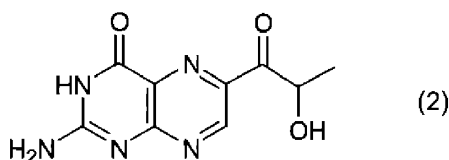
5 El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la reacción de reducción es reducción mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 .

6. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la reacción de reducción es reducción mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 en condiciones ácidas, o reducción catalítica en condiciones alcalinas.

10 7. Un método para producir sepiapterina representada por la fórmula (3):

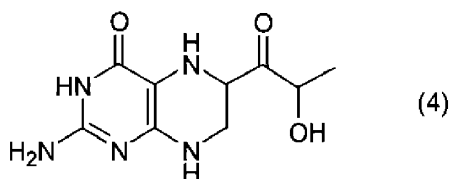


15 o una sal de la misma, que comprende someter la lactoilpterina representada por la fórmula (2):



20 o una sal de la misma a reducción mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 , o a reducción catalítica en condiciones alcalinas, para formar de ese modo la tetrahidrolactoilpterina representada por la fórmula (4):

20



o una sal de la misma y, posteriormente, someter el compuesto (4) a oxidación mediante el uso de perácido, peróxido de hidrógeno, oxígeno o a oxidación con aire en condiciones neutras o alcalinas.

25

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la reacción de reducción es reducción mediante el uso de un agente reductor basado en BH_3 en condiciones ácidas, o reducción catalítica en condiciones alcalinas.